

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. September 2001 (13.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/66242 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **B01J 19/00**,  
C12Q 1/68, G01N 33/48

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **KNOLL, Meinhard** [DE/DE]; Geschwister-  
Scholl-Strasse 9, 48565 Steinfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02501

(74) Anwalt: **PFENNING MEINIG & PARTNER GBR**;  
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. März 2001 (06.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

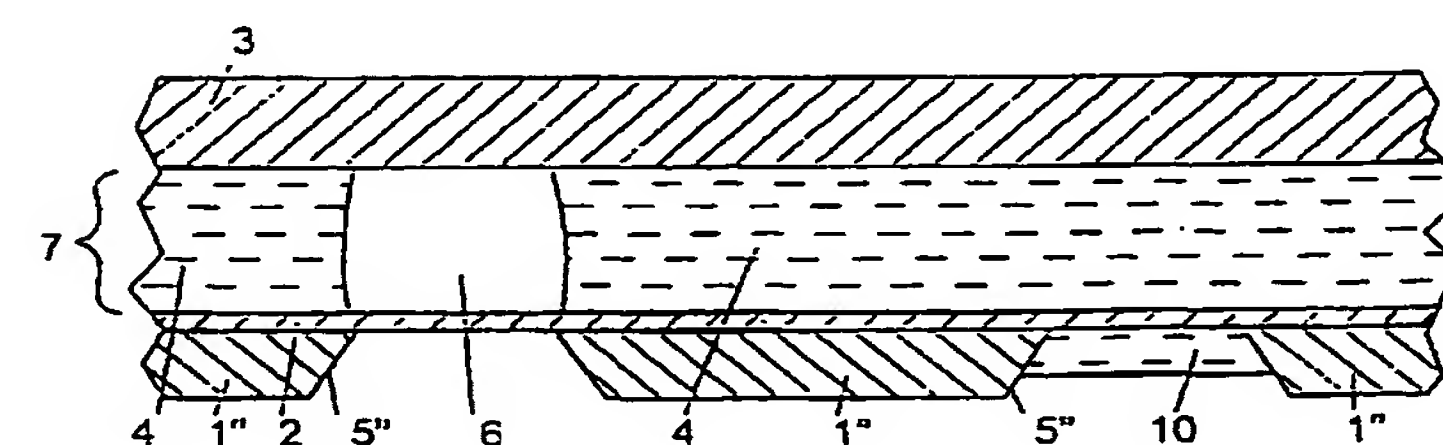
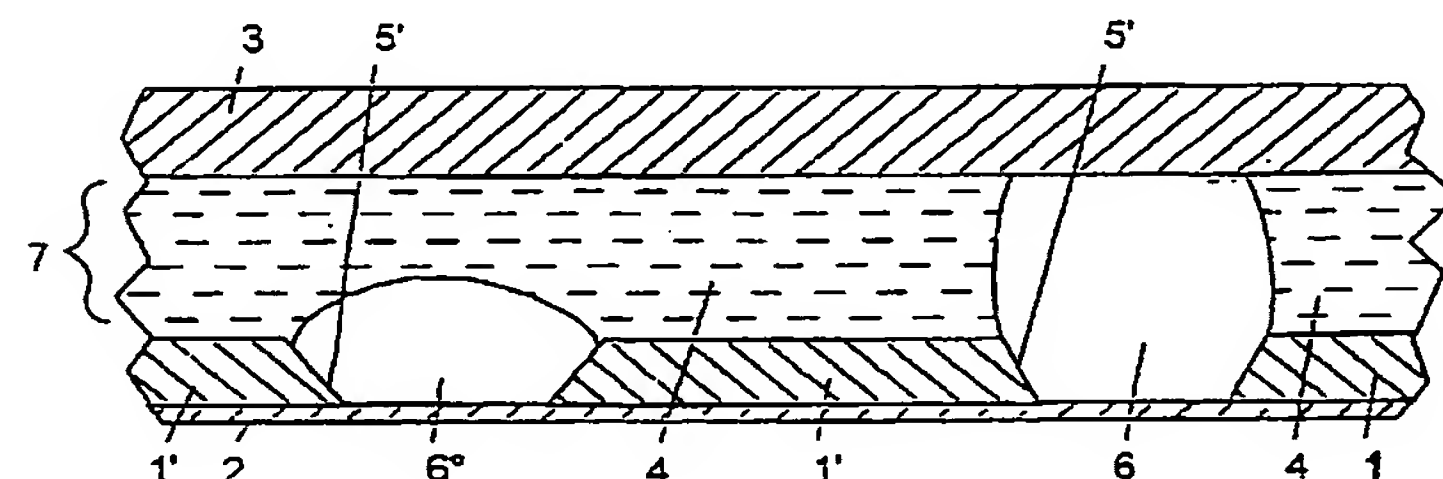
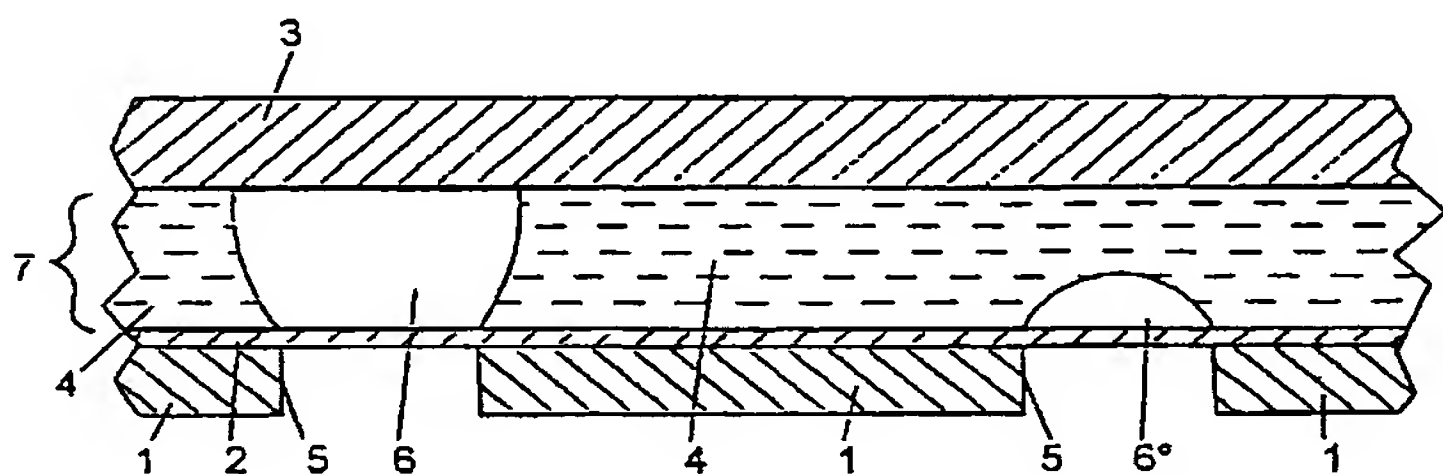
(30) Angaben zur Priorität:  
100 11 022.3 7. März 2000 (07.03.2000) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR PERFORMING SYNTHESSES, ANALYSES OR TRANSPORT PROCESSES

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR DURCHFÜHRUNG VON SYNTHESSEN, ANALYSEN ODER  
TRANSPORTVORGÄNGEN



(57) Abstract: The invention relates to a device and a method for performing syntheses, analyses, or transport processes with a process fluid. Devices of this kind are used in the field of combinatorial chemistry, in-situ synthesis, parallel synthesis, solid phase synthesis or the production of arrays, especially in the field of DNA synthesis, DNA analysis such as DNA chips for example, and also in the field of peptide chemistry, pharmaceutical active substance screening, high throughput screening (HTS), pharmacogenomics and the like.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Durchführung von Synthesen, Analysen oder Transportvorgängen mit einer Prozeßflüssigkeit. Derartige Vorrichtungen und Verfahren werden im Bereich der Kombinatorischen Chemie, der In-situ-Synthese, der Parallelsynthese, der Festphasensynthese oder der Herstellung von Arrays, insbesondere im Bereich der DNS-Synthese, der DNS-Analyse beispielsweise als DNS-Chips, sowie im Bereich der Peptidchemie, des pharmazeutischen Wirkstoff-Screenings, des High-Throughput-Screening (HTS), Pharmakogenomics und dergleichen eingesetzt.

WO 01/66242 A2



(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

Vorrichtung und Verfahren zur Durchführung von Synthesen, Analysen oder Transportvorgängen

5 Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Durchführung von Synthesen, Analysen oder Transportvorgängen mit einer Prozeßflüssigkeit. Derartige Vorrichtungen und Verfahren werden im Bereich der kombinatorischen Chemie,  
10 der In-situ-Synthese, der Parallelsynthese, der Festphasensynthese oder der Herstellung von Arrays, insbesondere im Bereich der DNS-Synthese, der DNS-Analyse beispielsweise als DNS-Chips, sowie im Bereich der Peptidchemie, des pharmazeutischen Wirkstoff-Screenings, des High-Throughput-Screening  
15 (HTS), Pharmakogenomics und dergleichen eingesetzt. Nach dem Stand der Technik werden beispielsweise DNS-Arrays durch kombinatorische Synthese (in Reihen und Spalten) auf einem Festkörper hergestellt. Die US  
20 5,700,637 offenbart die Erzeugung von Zellen hierzu in einem Trägermaterial und Ankopplung von Nukleoti-

den an dieses Trägermaterial. Zur Erzeugung der Vielfalt von erforderlichen Oligonukleotiden wird beispielsweise ein lithographisches Verfahren eingesetzt, bei dem mehr als 400 verschiedene Oligonukleotide pro  $\text{cm}^2$  (US 5,744,305) oder mehr als 1000 verschiedene Oligonukleotide pro  $\text{cm}^2$  (US 5,445,934) gebunden werden.

Weiterhin ist im Stand der Technik die Spot-Synthese zur Herstellung von Arrays mit Oligonukleotiden bekannt, bei der Reagenzien für die Synthese auf definierte Positionen eines Trägers pipettiert werden. Die Wasch- und Deblockierschritte werden durch Eintauchen des Trägers in entsprechende Lösungen vollzogen. Dies ist beispielsweise für Cellulosepapierbogen als Träger in Beck-Sickinger, G. et al. "Kombinatorische Methoden in Chemie und Biologie", Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1999, Seite 53 offenbart.

Weiterhin ist die Herstellung von Arrays mit Oligonukleotiden mit Hilfe eines beweglichen Blocks mit Schlitzten bzw. Kanälen für die Zuführung von Reagenzien aus den Druckschriften US 5,561,646 und US 5,885,837 bekannt.

Dieser Stand der Technik hat jedoch einige gravierende Nachteile. Bei der in-situ-Synthese ist es erforderlich, die Reagenzien bei vielen Einzelsynthesen in Zellen zu pipettieren, wodurch der Aufwand zur Herstellung eines Arrays sehr groß wird. Bei den lithographischen Verfahren, die ebenfalls sehr aufwendig und teuer sind, entstehen weiterhin Kompatibilitätsprobleme zwischen den Reagenzien für die Synthese und den bei der Lithographie eingesetzten Fotoresistmaterialien. Weiterhin muß nach der Synthese das

Array für die Messung in eine entsprechende Durchflußzelle separat eingebaut werden, wodurch der Aufwand bei der Herstellung des Analyse-Arrays steigt.

5 Bei der Spotsynthese, bei der kleine Tröpfchen für die Synthese auf ein Substrat aufgebracht werden, ergeben sich Verdunstungsprobleme. Da die Wasch- und Deblockierschritte durch Fluten des gesamten Substrates mit entsprechenden Substanzen erfolgt, ist ein  
10 wiederholtes Umsetzen des Substrates zwischen der Vorrichtung zum Aufbringen der Tröpfchen und den verschiedenen Bädern erforderlich, weshalb eine wiederholte Justage des Substrates erforderlich wird. Auch hier muß anschließend an die Synthese das Array in  
15 eine Durchflußzelle separat eingebaut werden.

Bei der Synthese mit beweglichem Block mit Kanälen für die Zuführung von Reagenzien ergeben sich Dichtungsprobleme und Justierprobleme zwischen Block und  
20 Substrat. Auch hier ist wiederum anschließend ein Einbauschritt des Arrays in die Durchflußzelle erforderlich.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, eine Vorrichtung  
25 und ein Verfahren zur Durchführung von Synthesen, Analysen oder Transportvorgängen zur Verfügung zu stellen, bei denen die Durchführung der verschiedenen chemischen und biochemischen Prozesse in einer einzigen Durchflußvorrichtung einfach und automatisierbar  
30 durchgeführt werden kann. Diese Vorrichtung und diese Verfahren sollen eine einfache Handhabung ermöglichen und kostengünstig sein.

Diese Aufgabe wird durch die Vorrichtung nach Anspruch 1 sowie das Verfahren nach Anspruch 41 gelöst.  
35 Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen

Vorrichtung und des erfindungsgemäßen Verfahrens werden in den jeweiligen abhängigen Ansprüchen gegeben.

5 Die vorliegende Erfindung stellt ein Mikrofluidiksystem zur Verfügung, das einen flächenhaften Reaktionsraum aufweist, der mit einem Prozeßfluid (Reagenz oder Probe) über mindestens einen Anschluß von außen aktiv oder passiv befüllt wird. Der Abfluß des Prozeßfluids kann über einen weiteren Anschluß erfolgen. Dieses Fluidiksystem weist ein Steuerinterface auf, mit dem ein Steuerfluid (z.B. Gas) in den Reaktionsraum eingebracht wird. Dort entsteht dann eine Steuerfluiddomäne, die ganz oder teilweise das Prozeßfluid im Reaktionsraum verdrängt und so Teilräume 10 definiert, wo eine Wechselwirkung zwischen dem Prozeßfluid und beispielsweise einem Substrat (feste Phase) nicht möglich ist bzw. verhindert wird. Das heißt, daß die Steuerfluiddomäne einzelne Bereiche eines Arrays, nämlich dort, wo die Steuerfluiddomäne nicht ist, adressiert. Die Steuerfluiddomäne bleibt 20 dabei durch Blasenhaftung auch beim Austausch des Prozeßfluids an ihrem vorgesehenen Ort.

Beispielsweise kann die Steuerfluiddomäne auch einen 25 bestimmten Bereich mit Prozeßfluid einschließen und so bei Einleitung eines neuen Prozeßfluides in den Reaktionsraum den Austausch des bereits vorhandenen, eingeschlossenen Prozeßfluides durch das neu eingeführte Prozeßfluid in den von der Steuerfluiddomäne 30 definierten Bereichen verhindern.

Mittels des Steuerfluids kann auch der Transport des Prozeßfluids (Reagenz, Probe) im Reaktionsraum aufgrund der Verdrängungswirkung bewirkt werden (Pumpwirkung). Mit der vorliegenden Erfindung wird daher 35 eine einfache und kostengünstige Vorrichtung und ein



einfaches und automatisierbares Verfahren zur Verfügung gestellt, mit denen in derselben miniaturisierten Vorrichtung sowohl die Synthese als auch die Analyse von Substanzen lokal geregelt durchgeführt werden kann. Insbesondere sind neben Reagenz- und Probenvolumina im ml-Bereich auch kleine Volumina im nl- bis  $\mu$ l-Bereich realisierbar. Es sind insbesondere keine Pipettierschritte erforderlich oder aufwendige lithographische Verfahren. Daher stellt die vorliegende Erfindung eine universelle Technologie in Form eines "lap on a chip" zur Verfügung.

Die Steuervorrichtung (Steuerinterface) weist vorteilhafterweise mindestens eine Steueröffnung in einer Seitenwand des Reaktionsraumes auf, wobei die Öffnung ganz oder teilweise für das Steuerfluid permeabel ist, beispielsweise als gaspermeable Membran die Öffnung verschließt. Das Steuerfluid wird dann mit Hilfe eines Überdrucks in definierte Bereiche des Reaktionsraums gebracht und mittels eines Unterdrucks kann es aus dem Reaktionsraum auch wieder entfernt werden. Sind um Steueröffnungen, die mit Überdruck beaufschlagt sind, Steueröffnungen angeordnet, an die ein Unterdruck angelegt ist, der zu einem Absaugen des Steuerfluids aus dem Reaktionsraum führt, so wird längs dieser Unterdruckbereiche die Ausdehnung der Steuerfluiddomäne auf definierte Bereiche begrenzt.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann eine Vielzahl von Steueröffnungen beliebiger Form aufweisen, die beispielsweise in Form eines Arrays angeordnet sind. Die Auswahl bestimmter Steueröffnungen erfolgt dann durch Aufsetzen eines strukturierten Stempels auf das Steuerinterface zum Zuführen des Steuerfluids. Die Zuführung des Steuerfluids erfolgt dann nur in den Bereichen, die durch den Stempel definiert werden.

Alternativ können auch bestimmte Steueröffnungen mit einem Blockierfluid (z.B. flüssiges Medium, Wasser, Alkohol, THF oder dergleichen) beaufschlagt werden, wobei das Blockierfluid ein Durchdringen des Steuerfluids durch die Steueröffnung verhindert. Auf diese Art und Weise können bestimmte Steueröffnungen für das Steuerfluid offengehalten bzw. blockiert werden.

Das Blockierfluid kann auf das Steuerinterface vorteilhafterweise mittels mikro-drop-Verfahren/Ink-Jet-Verfahren, mittels Elektrospray-Verfahren über ein elektrisch adressierbares Blendensystem, über Dispensierverfahren oder auch mittels Druckverfahren, wie Siebdruck, aufgebracht werden.

Ist das Blockierfluid leicht flüchtig, so kann nach dem Abdampfen des Blockierfluids durch erneutes Aufbringen die gleiche oder eine neue Steuerkonfiguration realisiert werden. Dies gilt insbesondere für das Aufbringen des Blockierfluids durch mikro-drop/Ink-Jet- oder Elektrospray-Verfahren. Ist das Blockierfluid schwer flüchtig, so kann die Entfernung des Blockierfluids durch Abblasen vom Steuerinterface z.B. mit Hilfe eines Gasstroms erfolgen. Ebenso ist es möglich, mit Hilfe von in das Steuerinterface integrierten zusätzlichen Kanälen das Blockierfluid abzusaugen.

Das Steuerfluid kann jedoch auch alternativ über eine elektrochemische Gaserzeugung mittels Elektroden innerhalb des Reaktionsraumes in den Reaktionsraum eingebracht werden. Durch entsprechende Anordnung von Elektroden unter Anlegen von Spannungen lediglich an ausgewählte Elektroden ist eine ortsselektive Erzeugung von Steuerfluid und Steuerfluidomänen im Reaktionsraum auf dem Steuerinterface möglich.



Die Seitenwände des Reaktionsraumes sind vorteilhafterweise flächenhafte Festkörper, die den Reaktionsraum begrenzen. Sie können vorteilhafterweise aus Kunststoff, Glas, Keramik und dergleichen bestehen und eine planare, poröse oder strukturierte Oberfläche aufweisen. Derartige Seitenwände können auch als Reaktionsinterface verwendet werden, wobei dann die gewünschten Reaktionen, beispielsweise Synthesereaktionen an dieser Oberfläche ablaufen. Alternativ kann das Reaktionsinterface auch mittels auf die Seitenwand aufgebracht oder in das Volumen des Reaktionsraums eingebrachter Partikel, Gewebe, Vliese oder anderer Materialien im Reaktionsraum ausgeführt werden.

Eine oder beide der Seitenwände des Reaktionsraumes können als Analyse-Interface ausgeführt werden, wozu sich wiederum ein flächenhafter Festkörper eignet. Dieser kann beispielsweise als Träger für elektrochemische Sensorik nach dem Stand der Technik dienen oder auch optisch durchlässig sein, um eine optische Analytik durchzuführen.

Dadurch kann beispielsweise die erfindungsgemäße Vorrichtung nach einer zuvor durchgeführten selektiven ortsspezifischen Synthese von verschiedenen Molekülen (nachfolgend Analyse-moleküle genannt) mit einem das Zielmolekül enthaltenden Fluid gefüllt werden und die Wechselwirkung mit einzelnen der synthetisierten Analyse-molekülen untersucht werden. Hierzu eignen sich sämtliche herkömmlichen Assayformate, beispielsweise mit fluoreszenzmarkierten oder mit einem enzymmarkierten Molekül, beispielsweise mit einer arrayartigen Anordnung unterschiedlicher Oligonukleotide.

Das Analyse-Interface und das Reaktionsinterface können dabei auch identisch sein, wobei während der Syn-

these der Analysemoleküle, beispielsweise eines Arrays von Oligonukleotiden, eine der Seitenwände des Reaktionsraumes als Reaktionsinterface dient, das dann anschließend zur Erfassung und Analyse eines Zielmoleküls als Analyse-Interface verwendet wird.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann laterale Abmessungen im Bereich von einigen mm bis einigen cm aufweisen, wobei einzelne Array-Elemente, die durch die Steuerfluiddomänen definiert werden, Größenordnungen von 0,001 mm bis einigen Millimetern aufweisen können. Die Größe der Array-Elemente kann dabei durch Einstellen der Steuerfluiddomänengröße verändert werden. Hierzu können die Steuerplatte eine Dicke von einigen  $\mu\text{m}$  bis einigen mm, die gaspermeable Membran eine Dicke von einigen 100 nm bis einigen 100  $\mu\text{m}$ , das Analyse- bzw. Reaktionsinterface eine Dicke von einigen  $\mu\text{m}$  bis einigen mm und die Steueröffnungen einen Durchmesser von einigen  $\mu\text{m}$  bis zu einigen mm aufweisen.

Die Höhe des Reaktionsraumes zwischen dem Steuer- und dem Analyse-Interface kann zwischen einigen 10  $\mu\text{m}$  bis einigen mm betragen.

Als Materialien eignen sich für die Steuervorrichtung Kunststoff, Glas, Keramik oder auch eine auf eine gaspermeable Membran lokal aufgebrachte Versiegelungsschicht. Als gaspermeable Membran eignet sich Silikon, Teflon und dergleichen, für das Analyse-Interface Glas, Polycarbonat, Polyvinylchlorid, Polypropylen, Polyurethan, Polyester und dergleichen, für das Reaktionsinterface Polymere, Kunstharze, Polycarbonat, Glas, Keramik und dergleichen. Als Steuerfluid können Gase, wie Edelgase, z.B. Argon oder Stickstoff, verwendet werden. Wesentlich ist dabei, daß dieses Gas so ausgewählt wird, daß es mit dem Prozeß-

fluid (Reaktionsfluid) kompatibel ist. Als Blockierfluid eignen sich flüssige Materialien wie Wasser, Alkohol, THF oder andere flüssige Medien.

5 Die Seitenwände des Reaktionsraumes können eine flächenhafte Ausgestaltung haben und beispielsweise auch aus unterschiedlichen Materialien mit unterschiedlichen Oberflächenspannungen bestehen, die sich dort abwechseln, wo später Steuerfluiddomängengrenzen auftreten. Dies kann zu einer verbesserten Steuerfluiddomänenhaftung (Blasenhaftung) beitragen. Sie können mikrostrukturiert sein bzw. streifen- oder faserförmig ausgestaltet sein. Ihre Oberflächen können modifiziert sein, beispielsweise zur Immobilisierung von  
10 chemischen, biologischen oder biochemischen Komponenten. Weiterhin eignen sich als Reaktionsinterface Partikel, Vliese oder Gewebe, die auf eine der Seitenwände des Reaktionsraumes aufgebracht oder in das Volumen des Reaktionsraumes eingebracht sind.

20 Das Steuerinterface und die permeable Membran können als Teil der Durchflußvorrichtung fest miteinander verbunden sein. Alternativ ist es auch möglich, daß das Steuerinterface als Teil der Systemeinheit beweglich ist und auf die gaspermeable Membran aufgesetzt wird. Die Form der Steueröffnung kann je nach gewünschter Steuerfluiddomäne rund, eckig, konisch oder anders beliebig geformt sein.

30 Mittels der Steuerfluiddomänen, d.h. mittels der Anordnung der Steuervorrichtungen, beispielsweise der Steueröffnungen oder der Elektroden, ist es nun möglich, Arrays mit n Zeilen und m Spalten von voneinander durch Steuerfluiddomänen separierbaren Prozeßbereichen zu erzeugen. So sind beispielsweise Arrays  
35 mit 100 x 100 oder 10.000 x 10.000 Prozeßbereichen

möglich.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann mittels Spritz-  
guß, Mikroprägen, LIGA-Verfahren, mittels Folienlami-  
nieren oder durch Verbindung der einzelnen Schichten  
5 der Seitenwände, Steuerinterface, Analyse-Interface  
und Prozeßinterface, gaspermeable Membran, Kanalträ-  
ger und dergleichen mittels Kleben, Laminieren bzw.  
auch einstückig hergestellt werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung und das erfindungs-  
gemäße Verfahren erlauben folglich die Handhabung von  
Fluiden und die Durchführung von chemischen und bio-  
chemischen Reaktionen für Synthesen und Analysen in  
15 einer einzigen Durchflußvorrichtung. Diese Durchfluß-  
vorrichtung kann mit Hilfe einer Systemeinheit be-  
trieben werden, die beispielsweise die Prozeßfluide,  
Steuerfluid, Blockierfluid und dergleichen der Vor-  
richtung zuführt. Weiterhin kann die Vorrichtung eine  
20 Temperiertorrichtung und/oder Vorrichtungen für die  
Analyse, z.B. Lichtquellen oder Detektoren, aufwei-  
sen.

Vorteilhaft bei der vorliegenden Vorrichtung und dem  
vorliegenden Verfahren ist, daß eine einfache Durch-  
flußvorrichtung als Mikrofluidiksystem für relativ  
großflächige Systeme mit sehr vielen Elementen zur  
Verfügung steht. Diese Durchflußvorrichtung kann auch  
als kostengünstiger Einmalartikel hergestellt werden  
30 und dann in Verbindung mit einer entsprechenden Sy-  
stemeinheit verwendet werden. Es ist möglich, auf-  
grund der Erzeugung beliebig vieler Reaktionsbereiche  
parallel in-situ-Synthesen bzw. eine Multianalyse in  
derselben Vorrichtung durchzuführen. Insbesondere ist  
35 die Synthese und die Analyse in derselben Vorrichtung  
zeitlich nacheinander oder parallel möglich, was den

Umbau einer entsprechenden Synthesevorrichtung auf eine entsprechende Analysevorrichtung obsolet macht.

5       Dadurch, daß die Gasblasen des Steuerfluids in beliebiger Größe erzeugt werden können, ist ein hoher Integrationsgrad und damit die Realisierung großer Arrays mit kleinen Flächenelementen möglich.

10       Im folgenden werden einige Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung beschrieben werden.

Es zeigen

15       Fig. 1 bis 11 verschiedene Ausführungsbeispiele für die erfindungsgemäße Vorrichtung;

Fig. 12    ein optisches Analyseverfahren;

20       Fig. 13    ein lichtwellenleiterförmiges Substrat;

Fig. 14    ein Pumpverfahren;

Fig. 15    ein Pump- und Mischvorgang;

25       Fig. 16    die ortsselektive Einbringung von funktionellen Schichten; und

Fig. 17    die elektrolytische Erzeugung von Steuerfluid.

30

35       In Fig. 1a ist ein flächenhafter Reaktionsraum 7 dargestellt, der durch zwei Seitenwände 3 bzw. 1 und 2 begrenzt wird. Die eine Seitenwand wird dabei aus einer Steuerplatte 1 gebildet, auf deren dem Reaktionsraum 7 zugewandten Seite eine gaspermeable Membran 2 angeordnet ist. In der Steuerplatte 1 sind Steueröff-



nungen 5 eingefügt, durch die die gaspermeable Membran 2 nach außen offen liegt. Die andere Seitenwand des Reaktionsraums 7 wird durch ein plattenförmiges Analyse-Interface 3 gebildet.

5

In dem Reaktionsraum 7 befindet sich ein Prozeßfluid 4, das lediglich durch Gasblasen 6 eines Steuerfluids (Steuerfluiddomänen 6, 6°) unterbrochen wird.

10

Erfindungsgemäß wird die Vorrichtung so betrieben, daß mit Hilfe von Überdruck durch die Steueröffnung 5 und die gaspermeable Membran 2 ein Steuerfluid in den Reaktionsraum gebracht werden kann. Dieses bildet dann eine Steuerfluiddomäne 6 im Reaktionsraum aus, die das Prozeßfluid 4 aus diesen Teilbereichen verdrängt. Folglich kann dort keine Reaktion des Prozeßfluids 4 stattfinden. Dies gilt auch bei einem Austausch des Prozeßfluids, da die Steuerfluiddomänen aufgrund der Blasenhaftung ortsfest bleiben.

15

20

In Fig. 1a sind dabei zwei verschiedene Steuerfluiddomänen 6, 6° dargestellt, wobei die Steuerfluiddomäne 6 eine Doppelkontaktdomäne mit Kontakt sowohl zum Steuer-Interface 1 als auch zum Analyse-Interface 3 bildet. Demgegenüber besitzt die Kontakt-Steuerfluiddomäne 6° nur einen Kontakt zum Steuer-Interface 1, 5. Die unterschiedlichen Steuerfluiddomänenformen dienen hier nur zur Verdeutlichung. Natürlich treten gleichartige Steuerfluiddomänen auf, wenn mit gleichen Steueröffnungen bei gleichem Überdruck im Bereich der Steueröffnungen gearbeitet wird.

25

30

35

Durch die Steuerfluiddomäne 6 wird nun der Kontakt zwischen Prozeßfluid 4 und dem Analyse-Interface 3 bzw. dem Steuer-Interface 1, 2 im Bereich der Steuerfluiddomäne 6 verhindert. Daher erfolgt durch den



Einfluß des Steuerfluids die Wechselwirkung zwischen Prozeßfluid 4 und beispielsweise einem auf dem Analyse-Interface aufgebrauchten Substrat nur in den durch die Grenzen der Steuerfluiddomänen definierten Bereichen. Auch bei einem Wechsel des Prozeßfluids bleiben dabei die Steuerfluiddomänen 6, 6° durch Blasenhaftung am Ort.

Das Analyse-Interface 3 kann mit seiner inneren Oberfläche beispielsweise auch als Substrat für eine Festphasensynthese wie weiter unten beschrieben dienen.

In Fig. 1b ist eine weitere Vorrichtung dargestellt, wobei jedoch das Steuer-Interface aus Steuerplatte 1 und gaspermeabler Membran 2 gegenüber Fig. 1a invers aufgebaut ist. Die in Fig. 1b dargestellten in Richtung des Reaktionsraumes konisch sich aufweitenden Steueröffnungen 5' begünstigen dabei die Haftung der Steuerfluiddomänen 6, 6° im Bereich der Steueröffnungen 5' über Blasenhaftung.

Hier wie im folgenden werden mit entsprechenden Bezugszeichen entsprechende Elemente beschrieben, so daß deren Beschreibung teilweise weggelassen wird.

Fig. 1c zeigt einen Aufbau, der der Vorrichtung aus Fig. 1a entspricht, wobei jedoch die Steueröffnung 5'' konisch sich in Richtung des Reaktionsraumes 7 verengen.

In einer der beiden Steueröffnungen 5'' ist ein Blockierfluid 10 eingebracht. Wird nun an die Öffnungen 5'' ein Überdruck des Steuerfluids angelegt, so verhindert das Blockierfluid 10 die Bildung einer Steuerfluiddomäne im Bereich der blockierten Öffnung 5''.

Das Blockierfluid 10 kann dabei entweder durch Aufsetzen eines Stempels zur Zuführung des Blockierfluids, durch mikro-drop/Ink-Jet-Verfahren, durch Elektrospray-Verfahren mittels eines elektrisch adressierbaren Blendensystems durch Dispensierverfahren oder Druckverfahren wie beispielsweise Siebdruck auf ganz spezifische Steueröffnungen 5'' aufgebracht werden.

Figur 2a zeigt einen Aufbau, der dem Aufbau aus Fig. 1a weitgehend entspricht. Das Analyse-Interface 3' weist jedoch Vertiefungen 11 auf, die zu einer verbesserten Haftung der Steuerfluiddomäne 6' an der inneren Oberfläche des Analyse-Interface 3' führt. Auch in Fig. 2a ist eine der Steueröffnungen 5 mittels Blockierfluid 10 blockiert, so daß dort die Ausbildung einer Steuerfluiddomäne verhindert wird. In der weiteren Ausführungsform kann das Steuer-Interface aus Steuerplatte 1 und gaspermeabler Membran 2 auch durch ein Steuer-Interface gemäß Fig. 1b ersetzt werden. In diesem Falle wird die Höhe des Reaktionsraumes reduziert und eine verbesserte Haftung der Steuerfluiddomäne an dem Steuer-Interface 1, 2 als auch an dem Analyse-Interface 3' erzielt.

Figur 2b zeigt einen Aufbau, der dem Aufbau in Fig. 2a analog ist, wobei jedoch die Steueröffnungen 5'' sich konisch in Richtung des Reaktionsraumes 7' verengen. Vertiefungen 11 in dem Analyse-Interface 3' bilden nunmehr zusätzliche Reaktionsräume 7. Weiterhin ist der Reaktionsraum zwischen der gaspermeablen Membran 2 und dem Analyse-Interface 3' durch eine Matrix 12 aufgespannt, die beispielsweise aus Geweben, Partikeln, Fliesen und dergleichen bestehen kann. Die Matrix 12 kann auch als Substrat für eine Festphasensynthese dienen. Auch hier wird wiederum die Ausbil-

dung einer Steuerfluiddomäne in einer der beiden eingezeichneten Steueröffnungen 5'' über ein Blockierfluid 10 verhindert.

5      Figur 2c zeigt weiterhin einen Aufbau der demjenigen in Fig. 1a entspricht. Der Reaktionsraum 7'' ist jedoch mit einer Matrix 13 aus Partikeln, porösem Material, Gewebelagen, Vlieslagen oder dergleichen gefüllt. Auch hier ist eine Steuerfluiddomäne 9 ausgebildet, die im Bereich 13\* der Matrix 13 ausgebildet ist und sich zwischen den beiden Seitenwänden des Reaktionsraumes 7'' erstreckt. Die Matrix 13 kann als Substrat für eine Festphasensynthese dienen.

10

15      Figur 3 zeigt eine Vorrichtung zum einen in seitlicher Ansicht wie in Fig. 1a als auch in einer Aufsicht in Fig. 3b. Es ist zu erkennen, daß die Steueröffnungen 5 einen Ring ausbilden, über den eine Steuerfluiddomäne 8 in dem Prozeßfluid 4 hergestellt werden kann. Durch diese ringförmige Steuerfluiddomäne 8 wird ein Teil 4\* des Prozeßfluids vom übrigen Prozeßfluid abgetrennt und beispielsweise dort zurückbleiben, wenn das Prozeßfluid 4 im Außenraum um die ringförmige Steuerfluiddomäne 8 entfernt oder ausgetauscht wird.

20

25

Figur 4 zeigt eine entsprechende Vorrichtung wie in Fig. 2a. Der Reaktionsraum wird nunmehr durch die Teilreaktionsräume 7 und 7''' gebildet. Figur 4b zeigt dabei eine Aufsicht auf diese Vorrichtung gemäß Fig. 4a, wobei zu erkennen ist, daß die Vertiefungen 11, die den Reaktionsraum 7''' bilden, in Form eines Kreuzlinienmusters angeordnet sind. Dadurch können im Bereich innerer Oberflächen 14, die den Steueröffnungen 5 auf seiten des Analyse-Interface 3' gegenüberliegen, mit Hilfe der Steuerfluiddomänen rechteckige Bereiche aus dem Reaktionsraum 7 ausgenommen werden.

30

35

Insgesamt ergibt sich damit aufgrund der Anordnung der rechteckigen Bereiche 14 ein beliebig großer Array von einzelnen rechteckigen Feldern 14 (Array-Elemente). Bei Herstellung von Oligonukleotid-Arrays kann dann jedes Array-Element einzeln mittels Steuerfluiddomänen 6'' aus dem jeweiligen Ligationsschritt für ein zusätzliches Nukleotid herausgenommen werden, so daß successive jedes Array-Element ein spezifisches Oligonukleotid erhalten kann. Anschließend ist es dann möglich, über den gesamten Array die Zielsubstanz fließen zu lassen und mittels des Analyse-Interface 3' den gesamten Array nach entsprechenden spezifischen Reaktionen zwischen einem Oligonukleotid und der Zielsubstanz abzusuchen. Durch die Anordnung nach Fig. 4 ist es möglich bei relativ großer Reaktionsraumhöhe im Bereich 7''' einen geringen Abstand zwischen gaspermeabler Membran 2 und dem Analyse-Interface 3' zumindest in dem Bereich 14 herzustellen, in dem Steuerfluiddomänen entstehen sollen.

Figur 5 zeigt eine weitere Vorrichtung, die derjenigen aus Fig. 1a entspricht, wobei jedoch noch eine größere Vielzahl von Steueröffnungen 5 vorgesehen sind. Der Abstand zwischen dem Steuer-Interface 3'' und der gaspermeablen Membran 2 wird dabei durch Abstandshalter 15, die sich als Stege aus dem Analyse-Interface 3'' in Richtung der gaspermeablen Membran erstrecken, gewährleistet. In diesem Beispiel werden einige der Steueröffnungen 5 durch Blockierfluide 10 besetzt, so daß oberhalb dieser besetzten Steueröffnungen 5 sich keine Steuerfluiddomäne 6 ausbilden kann. In diesen Bereichen reagiert also das Prozeßfluid 4 mit dem Analyse-Interface 3'' bzw. gegebenenfalls mit der gaspermeablen Membran 2.

Figur 6 zeigt einen Ausschnitt aus einer ähnlichen

Vorrichtung wie in Fig. 5a gezeigt. Der Abstand zwischen dem Analyse-Interface 3'' und der gaspermeablen Membran 2' wird durch eine Vielzahl von Abstandshaltern 15 gewährleistet. Die Abstandshalter 15 sind dabei in Form einer Matrix angeordnet. Befindet sich auf seiten des Steuer-Interfaces zwischen den einzelnen Abstandshaltern 15 jeweils eine Steueröffnung, so können Bereiche, die zwischen jeweils vier Abstandshaltern 15 rechteckförmig eingeschlossen sind, d.h. Flächenelemente 16, über entsprechende Steuerfluiddomänen zwischen den einzelnen Abstandshaltern 15 vom übrigen Bereich des Reaktionsraumes 7 abgetrennt werden. Dies ist hier beispielsweise für ein Fluidelement mit den Koordinaten  $X_a$ ,  $Y_a$  in Fig. 6b dargestellt.

Figur 7 zeigt eine weitere erfindungsgemäße Vorrichtung, wobei Fig. 7a1 die Analyse-Interfaceplatte 3 darstellt. Figur 7a2 zeigt einen zwischen Analyse-Interface 3 und Steuer-Interface 1<sup>#</sup> angeordneten Kanalträger 17, in den ein Zuflußkanal 20 und ein Abflußkanal 21 eingebracht sind. Zwischen beiden Kanälen erstrecken sich jeweils Kammerzuflußkanäle 23 und 24, die zu den Kammern 22 führen. Weiterhin befindet sich zwischen den jeweiligen Kammerzuflußkanälen 23 und den Kammern 22 direkte Verbindungen zwischen dem Zuflußkanal 20 und dem Abflußkanal 21 als Parallelkanäle 25. In Figur 7a3 ist eine Steuerplatte 1<sup>#</sup> dargestellt, die eine Zuflußöffnung 18 für Prozeßfluid, eine Abflußöffnung 19 für Prozeßfluid und dazwischen Steueröffnungen 5 aufweist.

Figur 7b zeigt nun eine seitliche Anordnung aus Steuerplatte 1<sup>#</sup>, darüber angeordneter gaspermeabler Membran 2, darüber angeordnetem Kanalträger 17 und darüber angeordnetem Analyse-Interface 3. Die Steueröff-



nungen 5 in der Steuerplatte 1<sup>#</sup> sind dabei so angeordnet, daß sie jeweils unterhalb einer Kammer 22 zu liegen kommen. Der Reaktionsraum wird nun durch die einzelnen Kammern 22 gebildet, in denen über die Steueröffnungen 5 einzeln jedoch auch gleichzeitig Steuerfluiddomänen ausgebildet werden können. Dadurch ist es möglich, die einzelnen Kammern 22 für das Durchströmen eines Prozeßfluides freizugeben oder zu blockieren. Auch die Steueröffnungen 5 können wie in den vorangegangenen Beispielen gezeigt, einzeln über ein Blockierfluid blockiert und so bei Anlegen eines Überdrucks an Steuerfluid auf sämtliche Steueröffnungen 5 blockiert und die Ausbildung einer Steuerfluiddomäne in der zugeordneten Kammer 22 verhindert werden.

Damit bei einem Fluß des Prozeßfluides die Steuerfluiddomänen nicht aus den Kammern 22 gedrückt werden, muß der Differenzdruck des Prozeßfluides zwischen Kammerein- und Kammerausgängen begrenzt werden. Hierzu können beispielsweise die Parallelkanäle 25 dienen. Es ist aber auch möglich, ohne solche Parallelkanäle zu arbeiten.

Figur 8 zeigt eine weitere Vorrichtung, die der in Fig. 7 dargestellten Vorrichtung entspricht. Dabei ist jedoch eine Vielzahl von Reihen von Kammern 22 vorgesehen. Dadurch läßt sich die Anzahl der gleichzeitig mit einem Prozeßfluid zu beaufschlagenden Kammern 22 weiter erhöhen.

Anstelle jeweils einer Kammer 22 zwischen den Kammerzuflußkanälen 23 und 24 können auch zwei oder mehr miteinander verbundene Kammern in einer Reihe angeordnet werden. Dabei kann die erste Kammer mit Hilfe eines Steuerfluids eine Pseudo-Ventil-Funktion über-



nehmen, die eine Weiterleitung eines Prozeßfluids in eine anschließende Kammer (z.B. Reaktionskammer) ermöglicht oder verhindert.

5       Figur 9a ist eine Vorrichtung entsprechend der in Fig. 1a dargestellten Vorrichtung. Im Unterschied hierzu ist jedoch die Steuerplatte 1<sup>#</sup> mit Unterdruckkammern 28 versehen, die an eine Pumpvorrichtung (nicht dargestellt) angeschlossen sind. Die Unterdruckkammern 28 stehen dabei in Kontakt mit der gaspermeablen Membran 2 und umgeben jeweils seitlich eine Steueröffnung 5. Eine Aufsicht auf diese Anordnung als Schnitt durch die Steuerplatte 1<sup>#</sup> ist in Fig. 9b dargestellt.

15       Wird ein Überdruck an die Steueröffnungen 5 angelegt, so bilden sich wiederum oberhalb der nicht durch ein Blockierfluid 10 blockierter Steueröffnungen 5 jeweils eine Steuerfluiddomäne 6<sup>#</sup> aus. Diese Steuerfluiddomäne erstreckt sich auch im Reaktionsraum 7 seitlich zu der jeweiligen Steueröffnung 5. Die laterale Ausdehnung der Steuerfluiddomäne 6<sup>#</sup> wird jedoch durch den Unterdruck in den Unterdruckkammern 28 begrenzt. Denn wenn die Steuerfluiddomäne 6<sup>#</sup> in den Bereich der Unterdruckkammern 28 gerät, wird dort das Steuerfluid wieder abgesaugt. Dadurch steht das Einströmen des Steuerfluids über die Steueröffnungen 5 im Gleichgewicht mit dem Ausströmen des Steuerfluids über die Unterdruckkammern 28. Folglich ist eine Beschränkung der Ausdehnung der Steuerfluiddomänen über die Unterdruckkammern 28 möglich.

35       Analog zur Fig. 9 können Unterdruckkammern auch in Anordnungen nach Fig. 7 oder 8 eingebracht werden. Dabei sind die Unterdruckkammern unterhalb der Kammerzuflußkanäle 23 und 24 anzuordnen, von dem sie

dann durch die gaspermeable Membran getrennt sind.

Figur 10a zeigt eine weitere Anordnung, die derjenigen in Fig. 1a entspricht. Statt des Analyse-Interface 3 ist jedoch ein zweites Steuer-Interface bestehend aus zweiter Steuerplatte 29 und zweiter gaspermeabler Membran 30, die sich auf seiten des Reaktionsraumes 7 befindet, vorgesehen. Dieses zweite Steuer-Interface weist wiederum Steueröffnungen 31 auf. Es ist gemäß Fig. 10a möglich, die Steuerfluiddomänen über die Steueröffnung 5.1 oder über die Steueröffnung 31 auszubilden. In Fig. 10a ist dargestellt, wie die Steuerfluiddomäne über die Steueröffnung 5.1 bzw. 5.2 ausgebildet werden, wobei die Steueröffnung 5.2 durch ein Blockierfluid 10 blockiert ist.

Figur 10b zeigt eine Schnittansicht dieser Vorrichtung aus Fig. 10a, wobei zusätzlich sich auf dem ersten Steuer-Interface ein Aufsatz 32 befindet, der abdichtend über Dichtung 34 mit dem ersten Steuer-Interface formschlüssig ist. Auf dem zweiten Steuer-Interface befindet sich ein Aufsatz 33, der über Dichtung 35 mit dem zweiten Steuer-Interface abdichtend formschlüssig angeordnet ist. In jedem der Aufsätze 32 bzw. 33 befindet sich eine Öffnung 36 bzw. 37.

Im Betrieb kann nun über die Öffnung 36 ein Überdruck an Steuerfluid auf die Steueröffnungen des ersten Steuer-Interface gelegt werden, so daß sich entsprechende Steuerfluiddomänen in dem Reaktionsraum ausbilden. Durch Anlegen eines Unterdrucks an die Öffnung 37 wird das Steuerfluid aus den gebildeten Steuerfluiddomänen wiederum abgesaugt, so daß eine Begrenzung der Ausdehnung der Steuerfluiddomänen durch Regelung des Unterdrucks am zweiten Steuer-Interface

möglich ist. Die Steuerfluiddomänengröße ergibt sich dabei bei gleichen Größen der Steueröffnung 5.1 und 31 aus dem Verhältnis von Überdruck in dem Aufsatz 32 und Unterdruck in dem Aufsatz 33.

5

10

15

20

Figur 11a zeigt einen Ausschnitt aus der Steuerplatte 1 gemäß Fig. 1a mit den Steueröffnungen 5.1 bis 5.3. Weiterhin ist in Fig. 11a ein Stempel 32' dargestellt, der eine Öffnung 36' für ein Steuerfluid aufweist. Der Stempel 32' kann nun auf die Steuerplatte 1 aufgesetzt werden, wobei er mittels einer Dichtung 34 abdichtend formschlüssig mit der Steuerplatte 1 abschließt. Durch die Formgebung des Stempels 32' werden dabei die Steueröffnungen 5.1 und 5.3 offengelassen, während die Steueröffnung 5.2 abgedeckt wird. Wird nun ein Steuerfluid unter Überdruck durch die Öffnung 36' in den Stempel 32' eingeführt, so bildet sich durch die Steueröffnung 5.1 und 5.3 eine Steuerfluiddomäne im Reaktionsraum 7 aus, während oberhalb der Steueröffnung 5.2 sich keine Steuerfluiddomäne ausbildet.

25

30

Figur 11b zeigt das Einbringen von Blockierfluid 10 in die Steueröffnung 5.1 und 5.3. Dies erfolgt hier mittels einer mikro-drop/Ink-Jet-Vorrichtung 51, die das Blockierfluid 10 in Tröpfchenform 52 bzw. 53 in die Steueröffnung 5.1 und 5.3 einbringt. In die Steueröffnung 5.2 wird kein Blockierfluid eingebracht, so daß anschließend beim Anlegen eines Steuerfluides unter Überdruck sich oberhalb der Öffnung 5.2 in dem Reaktionsraum eine Steuerfluiddomäne ausbilden wird.

35

Mittels des mikro-drop/Ink-Jet-Verfahrens läßt sich folglich für jeden einzelnen Reaktionsschritt eine beliebige Verteilung blockierter und nicht blockierter Steueröffnungen erzeugen.

Figur 11c zeigt eine weitere Möglichkeit zum Einbringen von Blockierfluid 10 in Steueröffnungen 5.1, 5.2 bzw. 5.3. Hierzu wird auf der Außenseite der Steuerplatte 1 eine elektrisch adressierbare Blende 54 angeordnet, die Blendenöffnungen 55.1, 55.2 bzw. 55.3 aufweist, die den Steueröffnungen 5.1, 5.2 bzw. 5.3 der Steuerplatte 1 zugeordnet sind. Auf der elektrisch adressierbaren Blende 54 sind auf der Außenseite elektrische Kontakte 57.1 bis 57.3 angeordnet, an die eine elektrische Spannung angelegt werden kann. In geeignetem Abstand von der elektrisch adressierbaren Blende 54 ist eine Elektrospray-Quelle 56 angeordnet, über die elektrisch geladene Tröpfchen (hier nicht dargestellt) mit einem Durchmesser im Sub-Mikrometerbereich auf die elektrisch adressierbare Blende 54 gelenkt werden. Ist nun beispielsweise um die Blendenöffnung 55.1 an die elektrischen Kontakte 57.1 und 57.2 keine elektrische Spannung angelegt, so fliegen die Tröpfchen durch die Blendenöffnungen 55.1. Bei angelegter elektrischer Spannung werden die Tröpfchen jedoch nach Polarität auf die Elektrode in 57.1 bzw. 57.2 selbst gelenkt bzw. von diesen abgestoßen.

Im Beispiel der Fig. 11c werden durch entsprechende Adressierung (Anlegen von Spannungen) der Elektroden nur die Steueröffnung 5.1 und 5.3 mit einem Blockierfluid 10 befüllt.

Eine weitere Variante zum Einbringen des Blockierfluides 10 in die Steueröffnungen 5 besteht darin, daß das Blockierfluid über ein Siebdruckverfahren in die Steueröffnung eingebracht wird (hier ohne Darstellung).

Figur 12 zeigt eine weitere erfindungsgemäße Vorrichtung entsprechend Fig. 5 und zusätzlich die Darstellung eines optischen Analyse-Verfahrens. Bei der Vorrichtung in Fig. 12 sind an der Phasengrenze von dem Analysen-Interface 3 zum Reaktionsraum 7 Fluorophore gebunden, die optisch nachgewiesen werden können. Für ein derartiges Analyseverfahren mit Fluorophoren wird auf die Druckschrift DE 196 28 002 C1 verwiesen.

Außerhalb der erfindungsgemäßen Vorrichtung auf Seiten des Analysen-Interfaces 3 ist eine Lichtquelle 60 angeordnet, die fluoreszenzanregendes Licht 61 auf das Analysen-Interface 3 strahlen kann. Dies erfolgt unter einem Winkel zur Normalen auf dem Analysen-Interface 3, der einen Wert von  $\alpha$  aufweist. Weiterhin ist ein optischer Detektor 64 derart angeordnet, daß senkrecht zum Analysen-Interface 3 abgestrahltes Fluoreszenzlicht erfaßt wird, während gestreute und reflektierte Lichtanteile 62 durch den optischen Detektor 64 nicht erfaßt werden.

Die Messung des Fluoreszenzlichtes 63 ermöglicht dann beispielsweise ein über das Prozeßfluid 4 zugeführtes Fluorophor an der Grenzfläche zwischen Analysen-Interface 3 und Reaktionsraum 7 mit Hilfe des optischen Detektors 64 nachzuweisen.

Eine hier nicht dargestellte alternative optische Meßmethode besteht darin, daß mittels Laserscanner das Analysen-Interface 3 abgetastet wird und Streulicht bzw. Reflektionslichtanteile oder auch Fluoreszenzlichtanteile mittels eines Detektors erfaßt werden.

Figur 13a zeigt ein weiteres Beispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, bei der der Reaktionsraum 7



zwischen eine erste gaspermeable Membran 2 und eine  
zweiter gaspermeable Membran 30 eingeschlossen ist.  
Auf der ersten gaspermeablen Membran 2 ist eine Steu-  
erplatte 1 entsprechend zu Fig. 1 angeordnet, die  
Steueröffnungen 5 aufweist zum Einbringen von Steuer-  
fluiddomänen 6 in den Reaktionsraum 7. Auf der den  
Steueröffnungen 5 zugeordneten Seite der zweiten gas-  
permeablen Membran 30 sind auf der zweiten gaspermea-  
blen Membran 30 streifenförmige Substratelemente 70,  
beispielsweise aus Polycarbonat, angeordnet. An die-  
sen streifenförmigen Substraten 70 können Synthesen  
oder andere chemische Reaktionen erfolgen.

Figur 13a zeigt hierbei, daß durch Ausbildung einer  
Steuerfluiddomäne 6 über einer Steueröffnung 5 ein  
streifenförmiges Substrat 70 aus dem Reaktionsraum  
ausgenommen wird, so daß dort eine Reaktion zwischen  
dem Prozeßfluid 4 und dem streifenförmigen Substrat  
70 verhindert wird. Bei denjenigen Steueröffnungen 5,  
die durch ein Blockierfluid 10 blockiert sind, so daß  
sich keine Steuerfluiddomäne 6 ausbilden kann, steht  
das Prozeßfluid 4 in Kontakt mit dem Substrat 70, so  
daß dort die gewünschte Reaktion ablaufen kann.

Figur 13b zeigt das streifenförmige Substrat 70 in  
Aufsicht. Es ist zu erkennen, daß dieses streifenfö-  
rmige Substrat 70 aus Einzelstreifen 73 besteht, die  
über ein Substratverbindungselement 71 quer miteinan-  
der verbunden sind.

Figur 13c zeigt eine alternative Anordnung des Sub-  
strates, wobei hier das streifenförmige Substrat 70'  
die zweite gaspermeable Membran 30' eingebunden und  
die einzelnen Streifen 70' durch die gaspermeable  
Membran 30' miteinander verbunden sind.



Die in Fig. 13 dargestellte Vorrichtung ermöglicht es, beispielsweise fluoreszenzanregendes Licht in eine Stirnfläche 72 (siehe Fig. 13b) des Substratverbindungselementes 71 einzustrahlen. Wurden im Laufe der Analysereaktion Fluorophore an der Phasengrenze zwischen dem streifenförmigen Substrat 70 und dem Prozeßfluid 4 gebunden, so leitet das Substratverbindungselement 71 und das streifenförmige Substrat 70 das fluoreszenzanregende Licht zu den Fluorophoren. Das von den Fluorophoren an der Grenzfläche des streifenförmigen Substrates 70 ausgesandte Fluoreszenzlicht kann mit einem optischen Detektor 64 erfaßt werden, wie er in Fig. 13a dargestellt ist. Dieser optische Detektor 64 erstreckt sich dabei über den gesamten Reaktionsraum. Es ist jedoch auch möglich, daß der optische Detektor räumlich aufgelöst Fluoreszenzlicht erfaßt, so daß für jedes einzelne streifenförmige Substrat 70 die Fluoreszenz separat erfaßt und ausgewertet werden kann.

Figur 14 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung, die aktiv mit Prozeßfluid mittels eines Pumpvorganges befüllt werden kann.

In Fig. 14a ist eine Vorrichtung dargestellt, die der Fig. 1a entspricht. Dabei sind in der Steuerplatte zwei Steueröffnungen 5.1 und 5.2 ausgebildet.

Figuren 14b bis 14d zeigen die Ausgestaltung des Reaktionsraumes 7 (den Kanalträger) in Aufsicht zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Pumpvorganges.

Der Kanalträger hat dabei die Funktion eines Abstandshalters zwischen der gaspermeablen Membran 2 und dem Analyse-Interface 3.

Figur 14b zeigt die beiden über den jeweiligen Steueröffnungen 5.1. und 5.2 liegenden Reaktionsräume die über eine Verbindung miteinander verbunden sind. Der erste Reaktionsraum weist eine Zuleitung auf, die mit einem Ventil  $V_1$  versehen ist während der zweite Reaktionsraum einen Ausfluß aufweist der mit einem Ventil  $V_2$  versehen ist.

Zu Beginn des Pumpvorganges wird das Ventil  $V_1$  und das Ventil  $V_2$  geöffnet so daß Prozeßfluid 4.1 den ersten Reaktionsraum füllen kann.

Gemäß Fig.14c wird dann das Ventil  $V_1$  geschlossen und eine Steuerfluiddomäne in den ersten Reaktionsraum gedrückt, so daß das Prozeßfluid in den zweiten Reaktionsraum 4.2 verdrängt wird.

Gemäß Fig. 14d wird daraufhin auch über der zweiten Steueröffnung 5.2 eine Steuerfluiddomäne erzeugt, die das Prozeßfluid aus dem zweiten Reaktionsraum 4.2 durch das Ventil  $V_2$  ausdrückt. Insgesamt wird daher eine Pumpwirkung durch das erfindungsgemäße Bauelement erreicht.

Alternativ, hier jedoch nicht dargestellt, kann eine Pumpwirkung auch dadurch erreicht werden, daß das Steuerfluid mit Hilfe von Unterdruck durch eine oder mehrere Steueröffnungen aus dem Reaktionsraum abgesaugt wird. Dadurch strömt z.B. bei geöffnetem Ventil  $V_1$  Prozeßfluid in die Vorrichtung nach, die dann wie oben beschrieben, durch das Ventil  $V_2$  ausgefördert werden kann.

Figur 15 zeigt eine weitere Anordnung, die derjenigen in Fig. 14 entspricht, wobei jedoch neben einer Pumpwirkung auch ein Mischvorgang durchgeführt werden

kann.

Figur 15b zeigt dabei, daß der erste Reaktionsraum 49 zwei Zuleitungen 45, 46 aufweist die mit jeweils einem Ventil  $V_1$  bzw.  $V_2$  mit zwei verschiedenen Prozeßfluiden  $A_1$  bzw.  $A_2$  verbunden sind. Der erste Reaktionsraum 49 weist dabei regelmäßig angeordnete Abstandshalter 15<sup>#</sup> auf, die auch als Mischelemente zur Verwirbelung der in den ersten Reaktionsraum 49 eingeführten Prozeßfluide dienen.

Das Mischen der Prozeßfluide  $A_1$  und  $A_2$  erfolgt nun dadurch, daß über die Ventile  $V_1$  und  $V_2$  in den ersten Reaktionsraum 49 über der Steueröffnung 5.1 eingebracht werden. Hierzu werden die Ventile  $V_1$  bis  $V_3$  geöffnet.

Es erfolgt nun beim Einströmen dieser beiden Prozeßfluide  $A_1$  und  $A_2$  eine Mischung an den Abstandshaltern 15<sup>#</sup>. Anschließend werden die Ventile  $V_1$  und  $V_2$  geschlossen und in die Steueröffnung 5.2 ein Blockierfluid eingeführt.

Mittels Überdruck wird nun durch die Steueröffnung 5.1 in dem ersten Reaktionsraum 49 eine Steuerfluiddomäne erzeugt, die die gemischten Prozeßfluide aus dem ersten Reaktionsraum 49 in den zweiten Reaktionsraum 50 über der zweiten Steueröffnung 5.2 drückt.

Nunmehr wird das Blockierfluid aus der zweiten Steueröffnung 5.2, beispielsweise durch Verdunsten, entfernt und auch im zweiten Reaktionsraum 50 über die zweite Steueröffnung 5.2 eine Steuerfluiddomäne erzeugt, die die gemischten Prozeßfluide über das geöffnete Ventil  $V_3$  aus der erfindungsgemäßen Anordnung austransportieren.

Figur 16 beschreibt eine erfindungsgemäße Vorrichtung, bei der eine funktionelle Schicht, beispielsweise ein immobilisiertes Enzym, das bei Anwesenheit eines Prozeßfluides eine Stoffumsetzung im Reaktionsraum 7 katalysiert, ortsselektiv eingebracht ist.

Figur 16a zeigt dabei eine Vorrichtung entsprechend Fig. 1a jedoch ohne Darstellung eines Prozeßfluides. Die gaspermeable Membran 2 aus Fig. 1a ist hier ersetzt durch eine Membranträgerschicht 74 beispielsweise aus einem Netz, Gewebe oder porösen Material.

Figur 16b zeigt das Aufbringen eines funktionellen Materials 38 im Bereich der Steueröffnung 5.1 auf die Membranträgerschicht 74. Das funktionelle Material kann dabei beispielsweise ein auf der Membranträgerschicht 74 immobilisiertes Enzym sein.

Figur 16c zeigt dann wie weiterhin gaspermeable Membran 39.1 und 39.2, beispielsweise aus Silikon, aus flüssiger Phase mit anschließender Verdunstung des Lösungsmittels in den Bereichen der Steueröffnung 5.1 und 5.2 auf der dem Reaktionsraum 7 abgewandten Seite der Membranträgerschicht 70 aufgebracht sind.

Bei einem Bauelement wie in Fig. 16 erfolgt die Einbringung von Steuerfluiddomänen in den Reaktionsraum 7 im Bereich der Steueröffnung 5.1 in gleicher Weise wie bei den vorangegangenen Beispielen. Es können jedoch auch Öffnungen eingesetzt werden, die keine Steuerfunktion haben. Dies wird beispielsweise dadurch erreicht, daß 39.2 eine Versiegelungsschicht darstellt, so daß ein Gasdurchgang von der Außenseite der Steuerplatte 1 zum Reaktionsraum 7 nicht mehr möglich ist.

Figur 17a zeigt eine weitere Möglichkeit zur Erzeugung von Steuerfluiddomänen. Im Gegensatz zu der bisherigen beschriebenen Anordnung wird jedoch das Steuerfluid elektrolytisch an Ort und Stelle innerhalb des Reaktionsraumes 7 aus dem Prozeßfluid 4 erzeugt. Hierzu sind auf der Steuerplatte 1 zwei Elektroden 40 und 41 als Anoden bzw. Kathoden angeordnet. Durch Anlegen einer elektrischen Spannung von beispielsweise größer 1 Volt zwischen der Anode 40 und der Kathode 41 wird auf elektrolytischem Wege aus wäßrigem Prozeßfluid 4 Wasserstoff und Sauerstoffgas 42 bzw. 43 erzeugt. Diese Gase fungieren als Steuerfluid und bilden oberhalb der Elektroden 40 und 41 Steuerfluiddomänen. Insgesamt läßt sich auch durch eine derartige Vorrichtung örtlich selektiv der Reaktionsraum begrenzen und dadurch das Prozeßfluid von bestimmten Bereichen des Analyse-Interface 3 oder der Steuerplatte fernhalten bzw. verdrängen.

Figur 17b zeigt nunmehr eine Steuerfluiddomäne, die durch Vereinigung zweier Steuerfluiddomänen oberhalb der Elektroden 40 und 41 entstanden ist. Die Größe der Steuerfluiddomäne 44 hängt folglich lediglich von der Dauer der elektrochemischen Zersetzung des Prozeßfluides 4, d.h. von der Dauer der angelegten Spannung an den Elektroden 40 und 41 bzw. auch von der Höhe der angelegten Spannung ab.

Figur 17c zeigt eine Variante der erfindungsgemäßen Vorrichtung, über die eine Begrenzung der Steuerfluiddomänen bei elektrolytischer Erzeugung des Steuerfluides ermöglicht wird. Hierzu ist das Analysen-Interface durch eine zweite Steuerplatte 29' und eine zweite gaspermeable Membran 30', die zwischen der zweiten Steuerplatte 29' und dem Reaktionsraum 7 angeordnet ist, ersetzt. Gegenüberliegend zu den beiden

Elektroden 40 und 41 ist in der zweiten Steuerplatte eine Öffnung angeordnet, die den freien Zugang zu der zweiten gaspermeablen Membran 30' von außen ermöglicht.

5

Durch Anlegen von Unterdruck an diese Öffnung in der zweiten Steuerplatte 29' können die Steuerfluiddomänen 42 und 43 entfernt werden. Außerdem ist durch eine geeignete Einstellung des Unterdruckes eine Begrenzung der Ausdehnung der Steuerfluiddomänen möglich. Die Steuerfluiddomänenengröße ergibt sich nämlich u.a. aus dem Verhältnis des Überdrucks in der Steuerfluiddomäne 42 bzw. 43 und des Unterdruckes in der Öffnung in der zweiten Steuerplatte 29'.

10

15

In weiteren, hier nicht figürlich dargestellten Ausführungsbeispielen kann anstelle der optischen Analyse auch eine elektrochemische Nachweismethode eingesetzt werden. Hierfür werden auf bekannte Weise z.B. an der Phasengrenze zwischen dem Prozeßfluid 4 und einem Substrat 3 (siehe auch Fig. 12) Elektroden, z.B. eine Arbeits- und eine Gegenelektrode angebracht. Es können ebenso Elektroden auf der gaspermeablen Membran 30' angeordnet sein.

20

25

Als Anwendungsbeispiel für die erfindungsgemäße Vorrichtung wird im folgenden die Erzeugung eines Arrays von DNS mit unterschiedlichen Nukleotidsequenzen dargestellt.

30

Hierzu wird in einem ersten Schritt ein Prozeßfluid mit einem ersten Nukleotid ortsselektiv über die nicht durch Steuerfluiddomänen blockierten Arrayelemente des Substrates (der Vorrichtung) fließen gelassen. Die Arrayelemente können dabei beispielsweise wie in Fig. 4 oder Fig. 8 gezeigt angeordnet sein.

35



sen. Die Arrayelemente können dabei beispielsweise wie in Fig. 4 oder Fig. 8 gezeigt angeordnet sein.

Das eingespülte Nukleotid trägt eine reaktive Gruppe die durch eine Schutzgruppe geschützt ist und wird an der Substratoberfläche, beispielsweise an der Grenzfläche zwischen dem Reaktionsraum 7 und dem Analysen-Interface 3 in Fig. 1a, beispielsweise kovalent, angekoppelt.

Anschließend wird der erste Schritt mit einem Prozeßfluid wiederholt, das ein zweites Nukleotid enthält bzw. mit einer Abfolge von Prozeßfluiden die zweite oder weitere Nukleotide enthalten. Durch Erzeugung von Steuerfluiddomänen an den einzelnen Steueröffnungen ist es möglich, ortsselektiv das jeweilige Prozeßfluid lediglich an bestimmte Orte innerhalb des Reaktionsraums gelangen zu lassen. Anschließend wird ganzflächig oder ortsselektiv die Substratoberfläche mit einem Reagenz zur Entfernung der Schutzgruppen von den zuvor angekoppelten Nukleotiden in Kontakt gebracht. Dadurch ist nun lediglich an den Stellen, an denen die Schutzgruppe entfernt wurde, die Ankopplung auf der Membranträgerschicht 70 eines weiteren Nukleotides möglich. Die oben beschriebenen Schritte werden nun solange mit einer Abfolge von Prozeßfluiden mit verschiedenen Nukleotiden durchgeführt, bis jede einzelne Stelle in dem Array mit n Zeilen und m Spalten, Oligonukleotide aufweist, die für jede einzelne Stelle eine gewünschte spezifische Nukleotidsequenz aufweisen.

Damit ist folglich auf einfachste Weise die Herstellung von Oligonukleotid-Arrays möglich.

Die Synthese kann aber auch auf anderen Substraten wie Partikel, Geweben, Vliese, gaspermeablen Membranen, Membranträgerschichten, Elektroden oder dergleichen stattfinden (vergleiche z.B. Figuren 2b, 2c, 16, 17).

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren zur Epitop-Analyse/für Antikörperbindungstests eingesetzt werden. Hierzu werden in entsprechender Weise an das Substrat der Vorrichtung, wie beim obigen Beispiel, ortsspezifisch bestimmte Antikörper an einzelne Stellen des Substrates angekoppelt.

Weitere Möglichkeiten für die erfindungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren ergeben sich im Bereich der Bio-Assays, z.B. der Immuno-Assays, bei denen hier nunmehr die Durchführung vieler Assays in einer einzigen erfindungsgemäßen Vorrichtung ermöglicht wird. Dabei sind die durch die Steuervorrichtung definierten Flächenelemente des Substrates funtionalisiert und tragen beispielsweise Biokomponenten wie Antikörper, Antigene, Linker-Moleküle und dergleichen.

Es ist dadurch mögliche, mehrere Assays nacheinander und/oder parallel durchzuführen, wobei über die Steuervorrichtung die einzelnen Flächenelemente auch während der Analyse einzeln adressiert werden können. Hierzu werden die verschiedenen Proben lediglich ausgewählten Array-Elementen des Substrates zugeführt, die nicht durch Steuerfluiddomänen blockiert sind.

Die erfindungsgemäße Durchflußvorrichtung kann vorteilhafterweise dadurch weiterverbessert werden, daß sie, beispielsweise mit Hilfe einer Systemeinheit, temperiert wird. Hierzu stehen verschiedene Tempe-

rierverfahren zur Verfügung, wie beispielsweise die Kontaktierung mit einem Heizblock, die Einstrahlung von Infrarotlicht oder auch das Umströmen der Vorrichtung mit einem temperierten Fluid. Chemische oder  
5 biochemische Reaktionen können nicht nur auf Substraten, sondern auch in Volumen von Kammern erfolgen.

10.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Durchführung von Synthesen, Ana-  
5 lysen oder Transportvorgängen mit einer Prozeß-  
flüssigkeit  
mit einem Reaktionsraum zur Aufnahme der Prozeß-  
flüssigkeit, der auf zwei seiner gegenüberlie-  
genden Seiten durch eine erste und eine zweite  
10 flächige Seitenwand begrenzt wird, sowie einer  
Zufuhröffnung des Reaktionsraums zur Zufuhr der  
Prozeßflüssigkeit in den Reaktionsraum, dadurch  
gekennzeichnet, daß  
die erste und/oder die zweite Seitenwand minde-  
15 stens eine Steuervorrichtung zum Einbringen ei-  
nes Steuerfluides in den Reaktionsraum im Be-  
reich der Steuervorrichtung aufweist.
2. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,  
20 dadurch gekennzeichnet, daß die Steuervorrich-  
tung als Steueröffnung in Form einer Öffnung in  
der Seitenwand ausgebildet ist.
3. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,  
25 dadurch gekennzeichnet, daß die Steueröffnungen  
konisch ausgebildete Seitenwände aufweisen.
4. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Steueröffnung  
30 sich in Richtung des Reaktionsraums verjüngt.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 4,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Steueröffnung  
mit einer Membran verschlossen ist, die für das  
35 Steuerfluid, nicht jedoch für die Prozeßflüssig-  
keit permeabel ist.

- 5 6. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuervorrichtung mindestens zwei Elektroden zur elektrochemischen Gaserzeugung in der Prozeßflüssigkeit aufweist, wobei zumindest eine der Elektroden im Reaktionsraum angeordnet ist.
- 10 7. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Elektroden im Reaktionsraum angeordnet sind.
- 15 8. Vorrichtung nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine der Elektroden auf einer der Seitenwände angeordnet ist.
- 20 9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und/oder die zweite Seitenwand mindestens eine Saugvorrichtung zum Anlegen eines Unterdrucks an den Reaktionsraum im Bereich der Saugvorrichtung aufweist.
- 25 10. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Saugvorrichtung als Saugöffnung in Form einer Öffnung in der Seitenwand ausgebildet ist.
- 30 11. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Saugöffnungen konisch ausgebildete Seitenwände aufweisen.
- 35 12. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Saugöffnungen sich in Richtung des Reaktionsraums verzüngen.



- 5 13. Vorrichtung nach einem der drei vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Saugöffnung mit einer Membran verschlossen ist, die für das Steuerfluid, nicht jedoch für die Prozeßflüssigkeit permeabel ist.
- 10 14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Saugvorrichtung seitlich benachbart zu der Steuervorrichtung angeordnet ist.
- 15 15. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuervorrichtung zum Einbringen des Steuerfluids als Stempel in Form einer Maske zur Auswahl definierter Steueröffnungen ausgebildet ist.
- 20 16. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Saugvorrichtung die Steuervorrichtung in der Flächenebene des Reaktionsraums vollständig umgebend angeordnet ist.
- 25 17. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Blockiervorrichtung zum Blockieren der Steuervorrichtung derart, daß durch die Steuervorrichtung kein Steuerfluid in den Reaktionsraum einbringbar ist.
- 30 18. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Blockiervorrichtung eine Vorrichtung zum Einbringen eines Blockierfluids in die Steueröffnung aufweist.
- 35

19. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung zum Einbringen eines Blockierfluids als Stempel ausgebildet ist, der in Form einer Maske auf die Steuervorrichtung aufbringbar ist.
20. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung zum Einbringen eines Blockierfluids eine Elektrosprayquelle für das Blockierfluid sowie eine zwischen der Elektrosprayquelle und der Steuervorrichtung angeordnete Maske aufweist.
21. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung zum Einbringen eines Blockierfluids eine Dispensiervorrichtung oder eine Vorrichtung zum Aufdrucken des Blockierfluids auf die Steuervorrichtung aufweist.
22. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung zum Aufdrucken eine Micro-Drop-Druckvorrichtung, eine Inc-Jet-Druckvorrichtung oder eine Sieb-Druckvorrichtung ist.
23. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Seitenwand als Analyse-Interface ausgebildet ist.
24. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß das Analyse-Interface zumindest an vorbestimmten Stellen lichtdurchlässig ist.
25. Vorrichtung nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Ana-

lyse-Interface zumindest an vorbestimmten Stellen auf der dem Reaktionsraum zuwandten Seite mit Analyse-Reagenzien belegt ist.

- 5           26. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Seitenwand als Reaktionsinterface ausgebildet ist.
- 10           27. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsinterface zumindest an vorbestimmten Stellen lichtdurchlässig ist.
- 15           28. Vorrichtung nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsinterface zumindest an vorbestimmten Stellen auf der dem Reaktionsraum zuwandten Seite mit einem Substrat als Reagenz belegt ist oder in das Reaktionsinterface zumindest an vorbestimmten Stellen ein Substrat eingefügt sind.
- 20
- 25           29. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den beiden Seitenwände Stege erstrecken, die den Reaktionsraum in einzelne, miteinander verbundene und/oder voneinander getrennte Reaktionsräume trennen.
- 30           30. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsraum in mindestens zwei miteinander verbundene Reaktionsteilräume aufgeteilt ist, wobei der erste Teilraum mit mindestens einem Prozeßmedienzufluß und der zweite Teilraum mit mindestens einem Prozeßmedienabfluß verbunden ist und jeder der beiden Teilräume mit einer Steuervorrichtung
- 35

versehen ist.

- 5 31. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß jeder der mindestens einen Prozeßmedienzuflüsse und/oder jeder der mindestens einen Prozeßmedienabflüsse mit je einem Ventil verbunden sind.
- 10 32. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Seitenwände zumindest teilweise aus Kunststoff, Glas, Keramik oder dergleichen bestehen.
- 15 33. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Seitenwände zumindest teilweise eine planare, poröse oder strukturierte Oberfläche aufweisen.
- 20 34. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Vorrichtung zum Temperieren des Reaktionsraumes und der Prozeßflüssigkeit.
- 25 35. Vorrichtung nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung zum Temperieren des Reaktionsraumes einen Heizblock, eine Infrarotlichtquelle und/oder eine Vorrichtung zum Umströmen des Reaktionsraumes mit einem temperierten Fluid aufweist.
- 30 36. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran zumindest teilweise aus Silicon, Teflon oder dergleichen besteht.

37. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23 bis 36, gekennzeichnet durch mindestens eine Lichtquelle zum Aufstrahlen von Licht auf das Analyse-Interface und mindestens einem Detektor zum Erfassen des von der Vorrichtung reflektierten, gestreuten, fluoreszierten oder transmittierten Lichtes .
38. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 23 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß das Analyse-Interface zumindest teilweise aus Glas, Polycarbonat, Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyurethan (PU), Polyester oder dergleichen besteht.
39. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Seitenwand zumindest teilweise aus Polymeren, Kunstharz, Polycarbonat, Glas, Keramik oder dergleichen besteht.
40. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Steuervorrichtung eine Dicke von 1  $\mu\text{m}$  bis 1 mm, die Seitenwände, das Reaktionsinterface bzw. das Analyse-Interface eine Dicke von einigen  $\mu\text{m}$  bis einigen mm, die gaspermeable Membran eine Dicke von einigen 100 nm bis einigen 100  $\mu\text{m}$  und/oder der Reaktionsraum eine Höhe von einigen 10  $\mu\text{m}$  bis 10 mm aufweisen.
41. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Steueröffnung einen Durchmesser zwischen 1  $\mu\text{m}$  und 10 mm aufweist.



- 5 42. Verfahren zur Durchführung von Synthesen, Analysen oder Transportvorgängen mit einer Prozeßflüssigkeit indem die Prozeßflüssigkeit in einen Reaktionsraum eingeleitet und dort mit der Prozeßflüssigkeit eine Analyse oder eine Synthese durchgeführt oder die Prozeßflüssigkeit transportiert wird,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
10 in mindestens einen vorbestimmten Teilraum des Reaktionsraums ein Steuerfluid eingebracht wird derart, daß die Prozeßflüssigkeit von diesem Teilraum ausgeschlossen wird.
- 15 43. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß der Teilraum durch das Steuerfluid blockiert oder die Prozeßflüssigkeit aus diesem Teilraum durch das Steuerfluid verdrängt wird.
- 20 44. Verfahren nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Steuerfluid über als Öffnungen in den Seitenwänden des Reaktionsraumes ausgebildete Steueröffnungen in den Reaktionsraum eingebracht wird.
- 25 45. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Einbringen von Steuerfluid in den Reaktionsraum über eine Steueröffnungen blockiert wird, indem in die Steueröffnung ein Blockierfluid eingebracht wird.
- 30 46. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Blockierfluid durch Elektrosprays, Dispensierverfahren oder Druckverfahren wie Micro-Drop-Druckver-
- 35

fahren, Ink-Jet-Druckverfahren oder Siebdruckverfahren in die Steueröffnung eingebracht wird.

- 5           47. Verfahren nach einem der beiden vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Blockierfluid ein leicht flüchtiges Medium verwendet wird.
- 10           48. Verfahren nach einem der drei vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Blockierfluid ein flüssiges Medium verwendet wird.
- 15           49. Verfahren nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß das Blockierfluid durch Abblasen vom Steuer-Interface z.B. mit Hilfe eines Gasstroms erfolgt.
- 20           50. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Blockierfluid durch in das Steuer-Interface integrierte zusätzliche Kanäle abgesaugt wird.
- 25           51. Verfahren nach einem der vier vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Blockierfluid Wasser, Alkohol, THF oder dergleichen verwendet wird.
- 30           52. Verfahren nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß das Steuerfluid mit Überdruck in den Reaktionsraum eingebracht wird.
- 35           53. Verfahren nach einem der Ansprüche 42 oder 43, dadurch gekennzeichnet, daß das Steuerfluid durch eine lokale elektrochemische Reaktion im Reaktionsraum erzeugt wird.

54. Verfahren nach einem der Ansprüche 42 bis 53, dadurch gekennzeichnet, daß das Steuerfluid durch Anlegen von Unterdruck aus dem Reaktionsraum entfernt wird.
- 5
55. Verfahren nach einem der Ansprüche 42 bis 54, dadurch gekennzeichnet, daß als Steuerfluid ein Gas verwendet wird.
- 10
56. Verfahren nach einem der Ansprüche 42 bis 55, dadurch gekennzeichnet, daß als Steuerfluid ein Edelgas verwendet wird.
- 15
57. Verfahren nach einem der Ansprüche 42 bis 56, dadurch gekennzeichnet, daß als Steuerfluid Argon oder Stickstoff verwendet wird.
- 20
58. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 41 oder eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 42 bis 57 zum Transport von Flüssigkeiten, zur Durchführung von chemischen und biochemischen Reaktionen für Synthesen und Analysen, in-situ-Synthesen, Synthese von Detektormaterialien und/oder Analyten und gegebenenfalls unmittelbar anschließende Analyse in derselben Vorrichtung, zur Erzeugung von Arrays von verschiedenen Detektormaterialien, als Durchflußsynthesevorrichtung oder als Durchflußanalysevorrichtung.
- 25
- 30
59. Verwendung nach dem der vorhergehenden Anspruch zur Synthese von DNS, RNS, Oligonukleotiden, zur Epitopanalyse, für Antikörperbindungstests, für Bioassays wie beispielsweise Immunoassays.
- 35

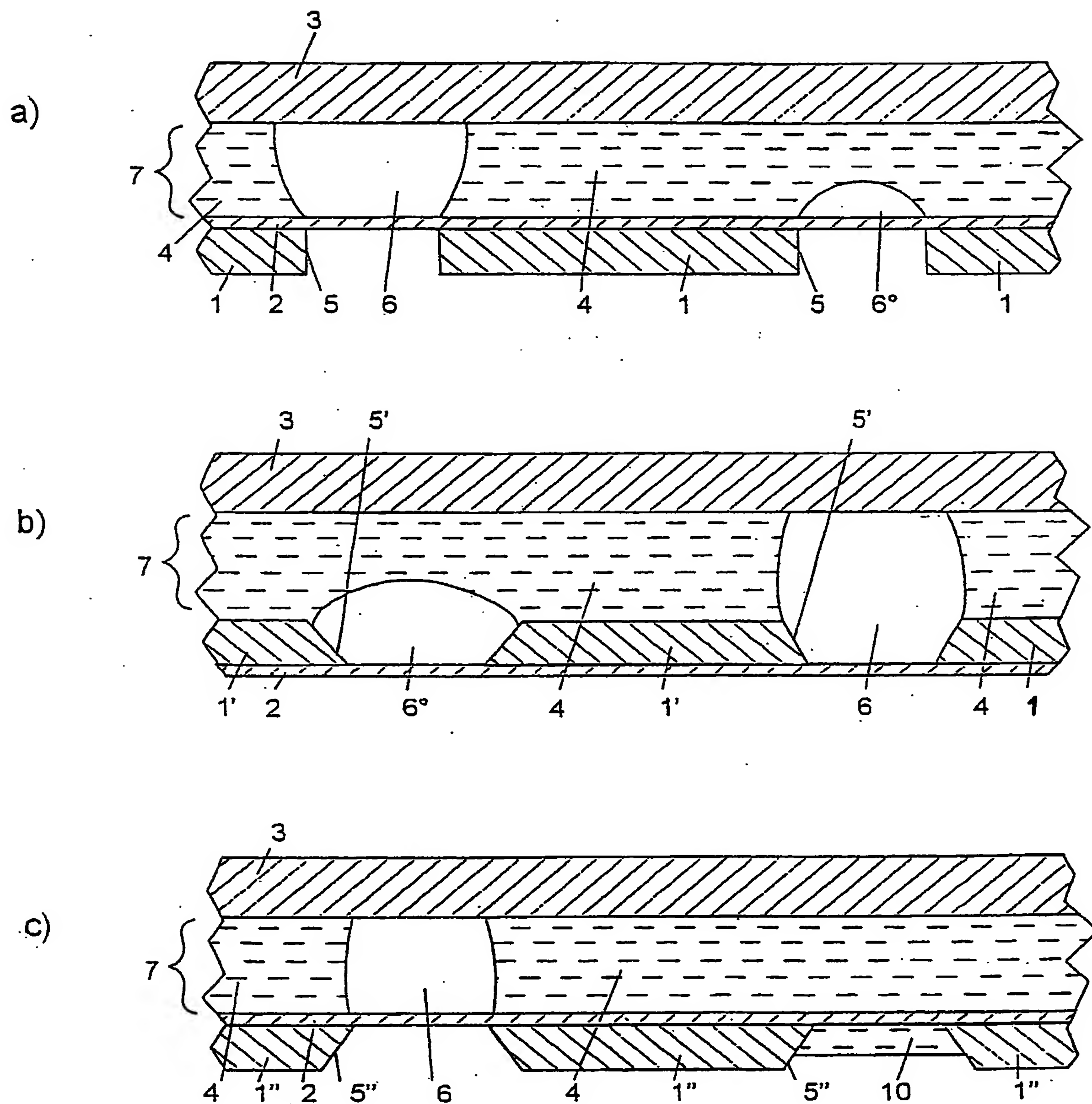


Fig. 1

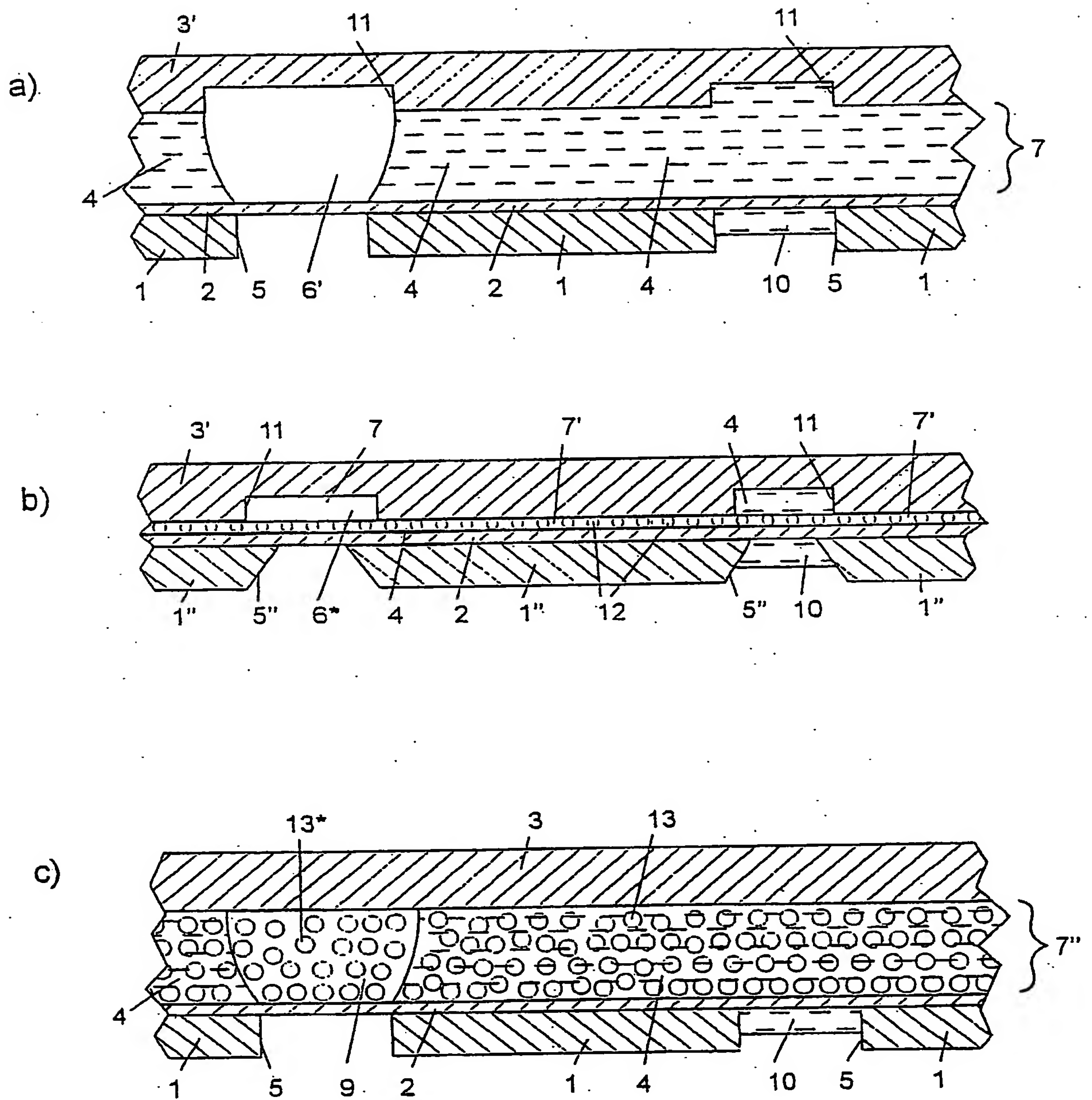


Fig. 2



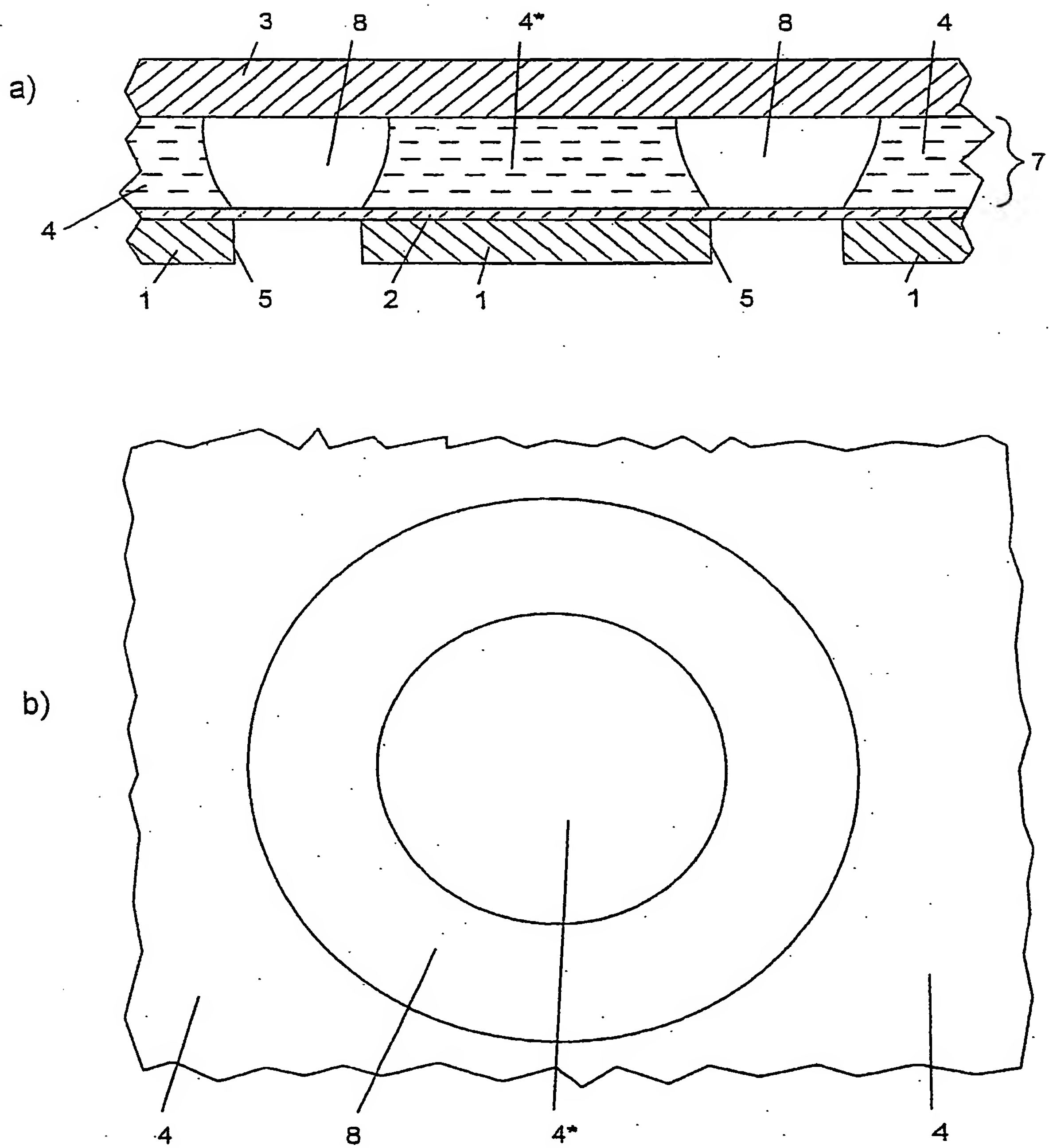


Fig. 3

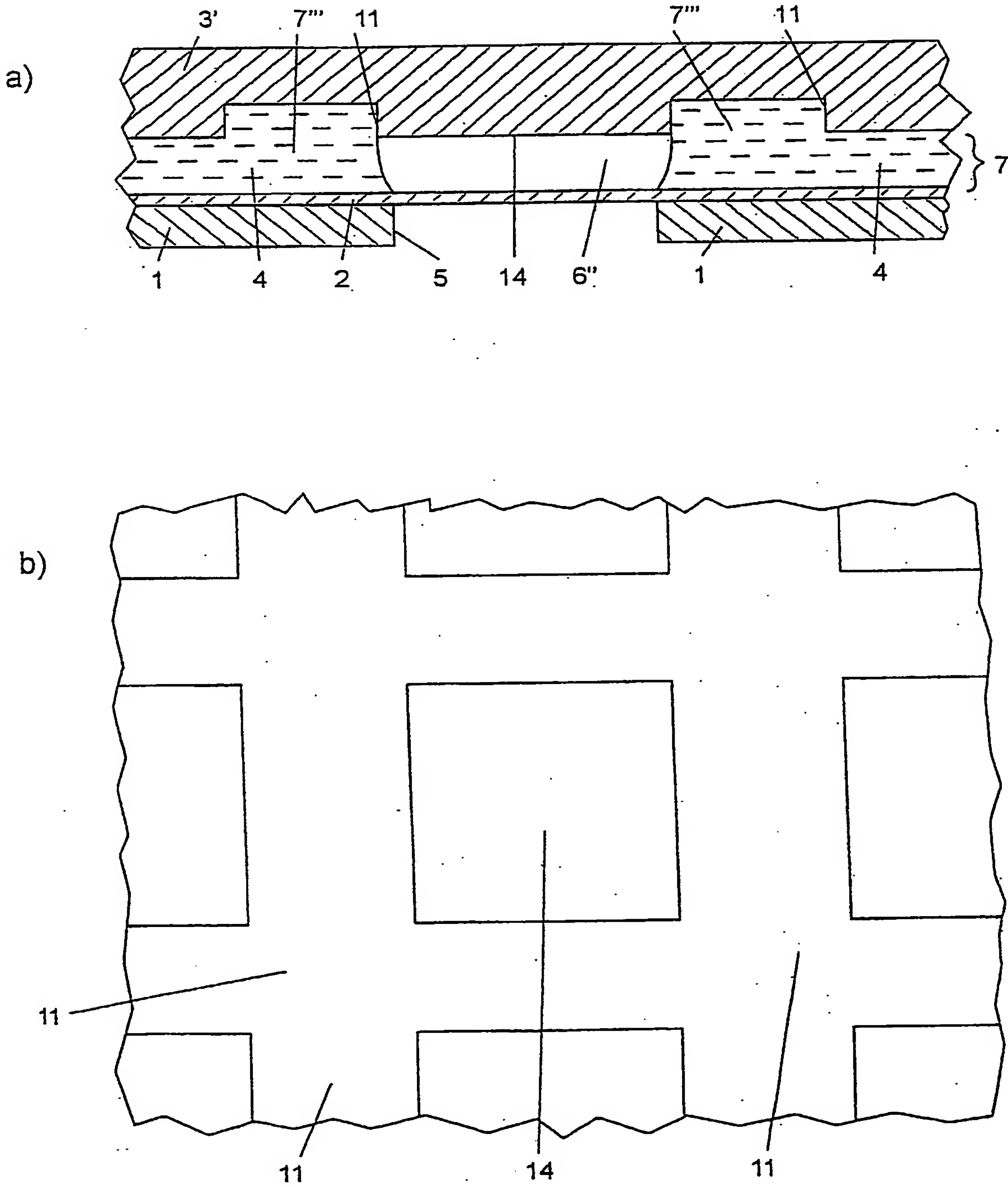


Fig. 4

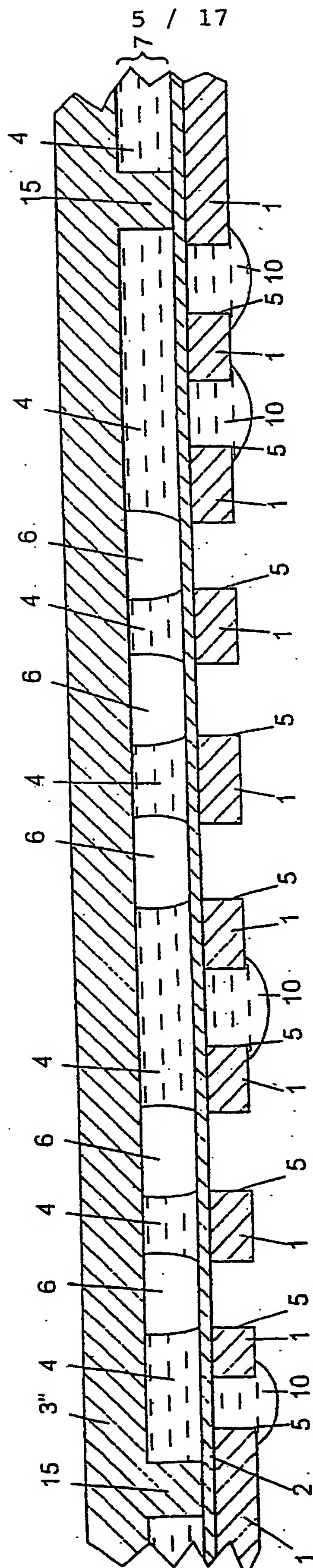


Fig. 5

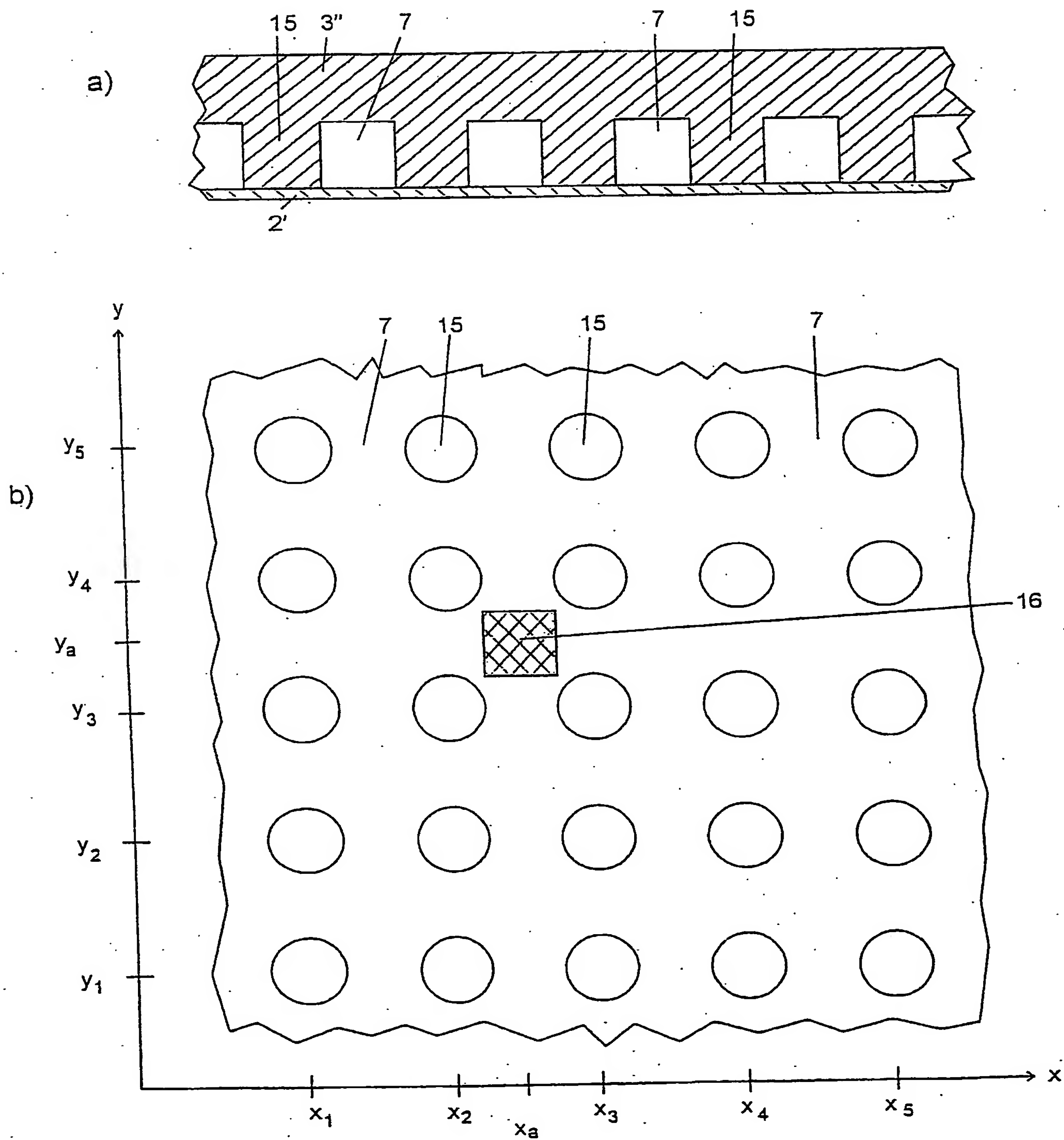


Fig. 6

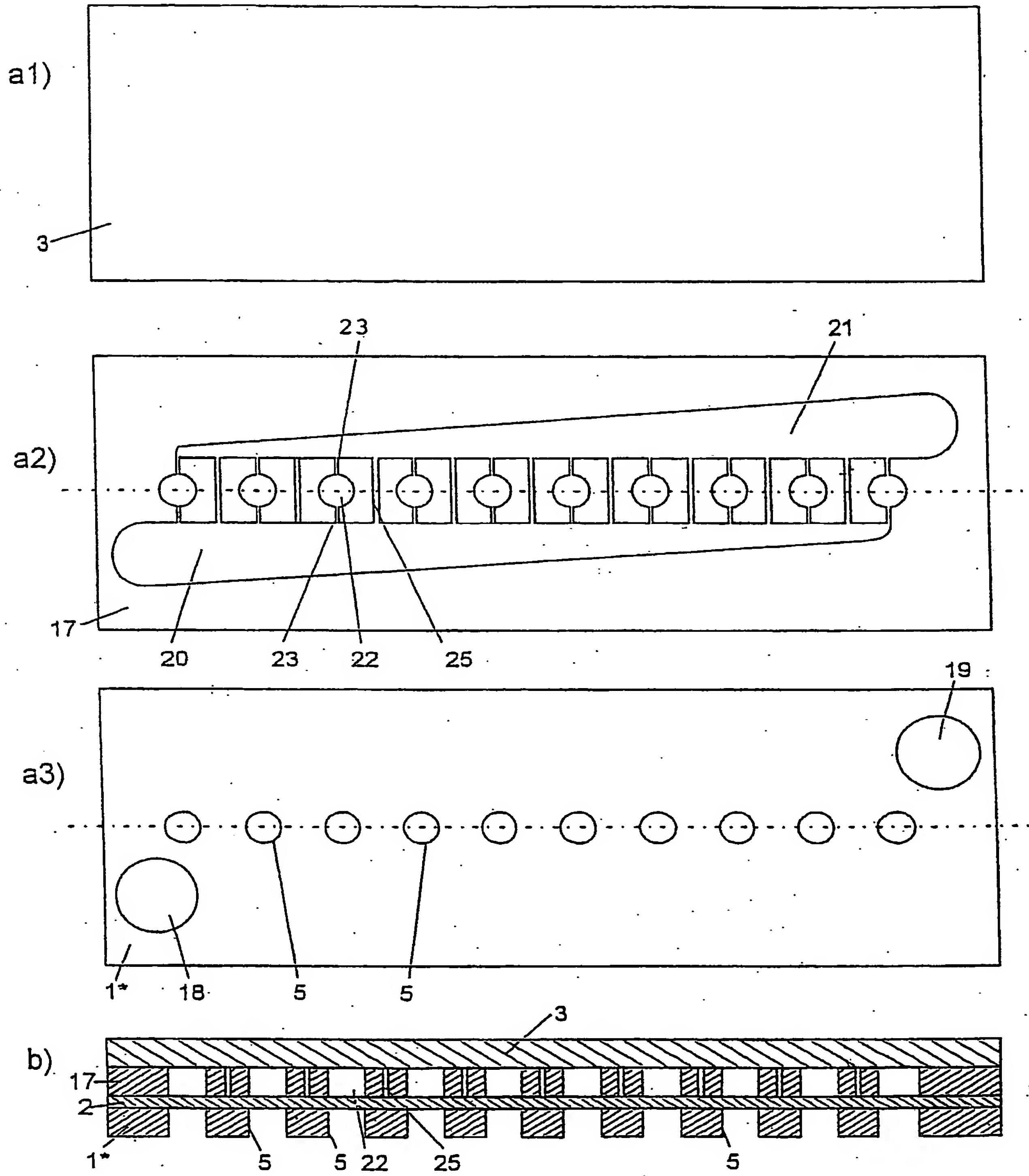


Fig. 7



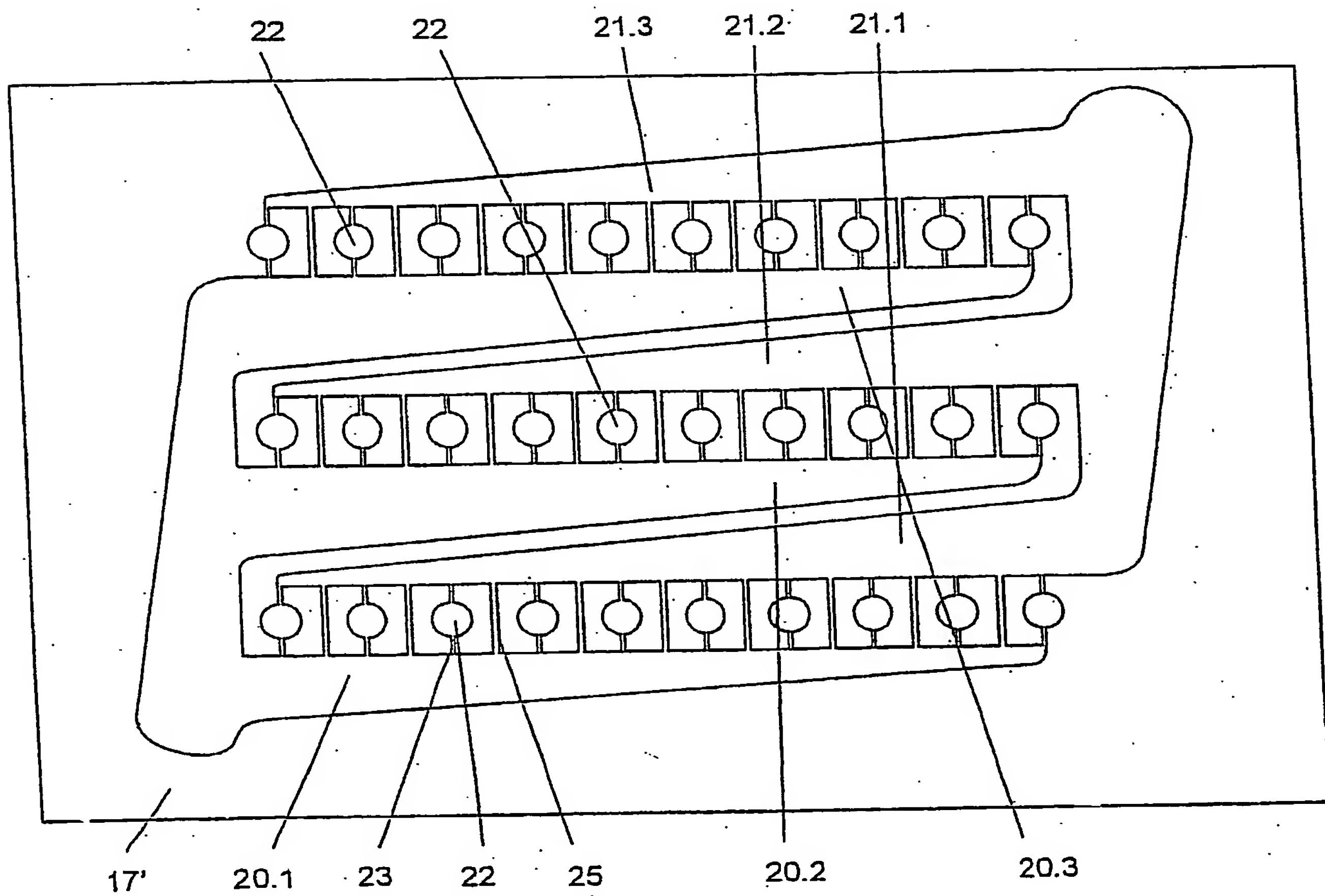


Fig. 8

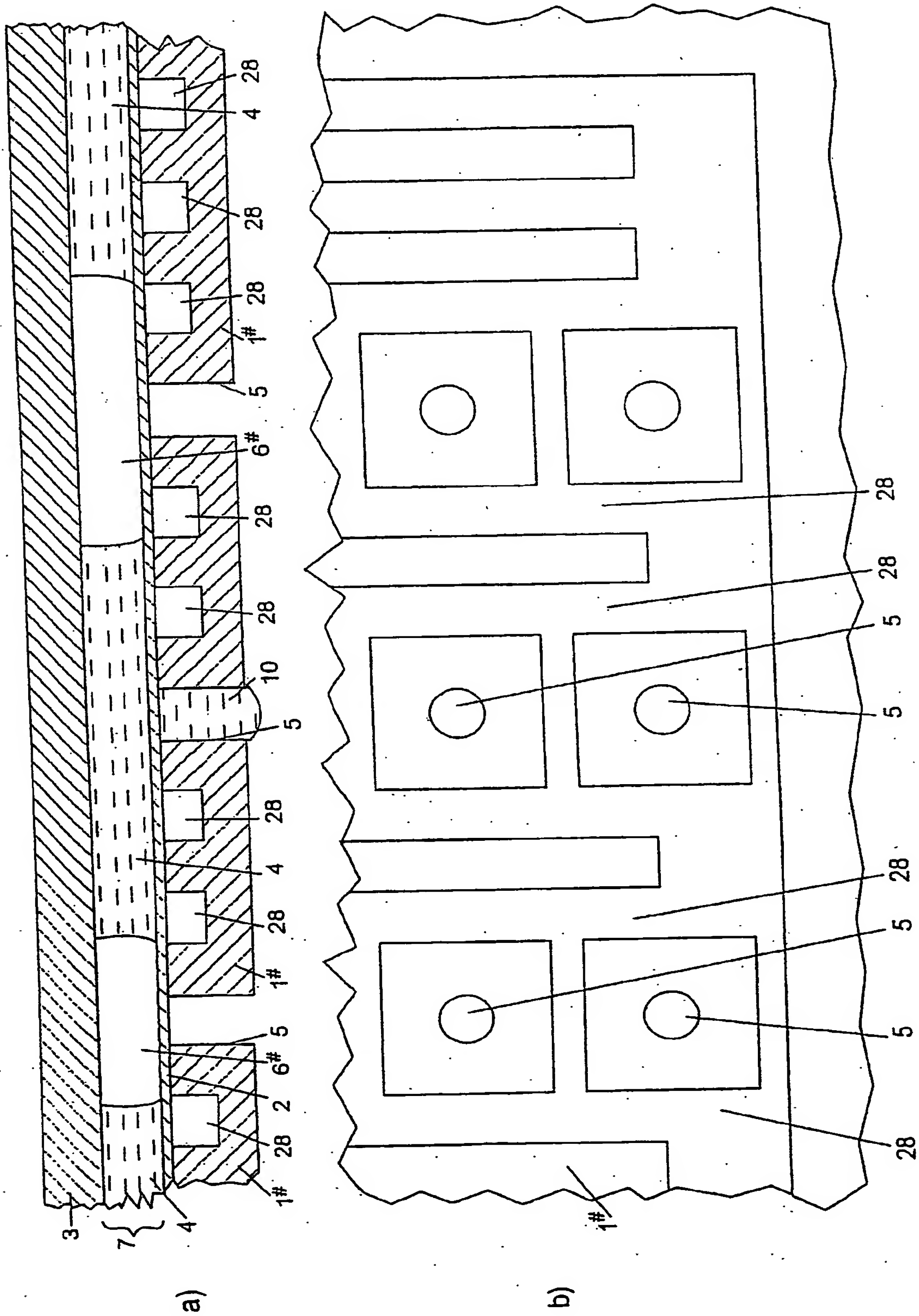
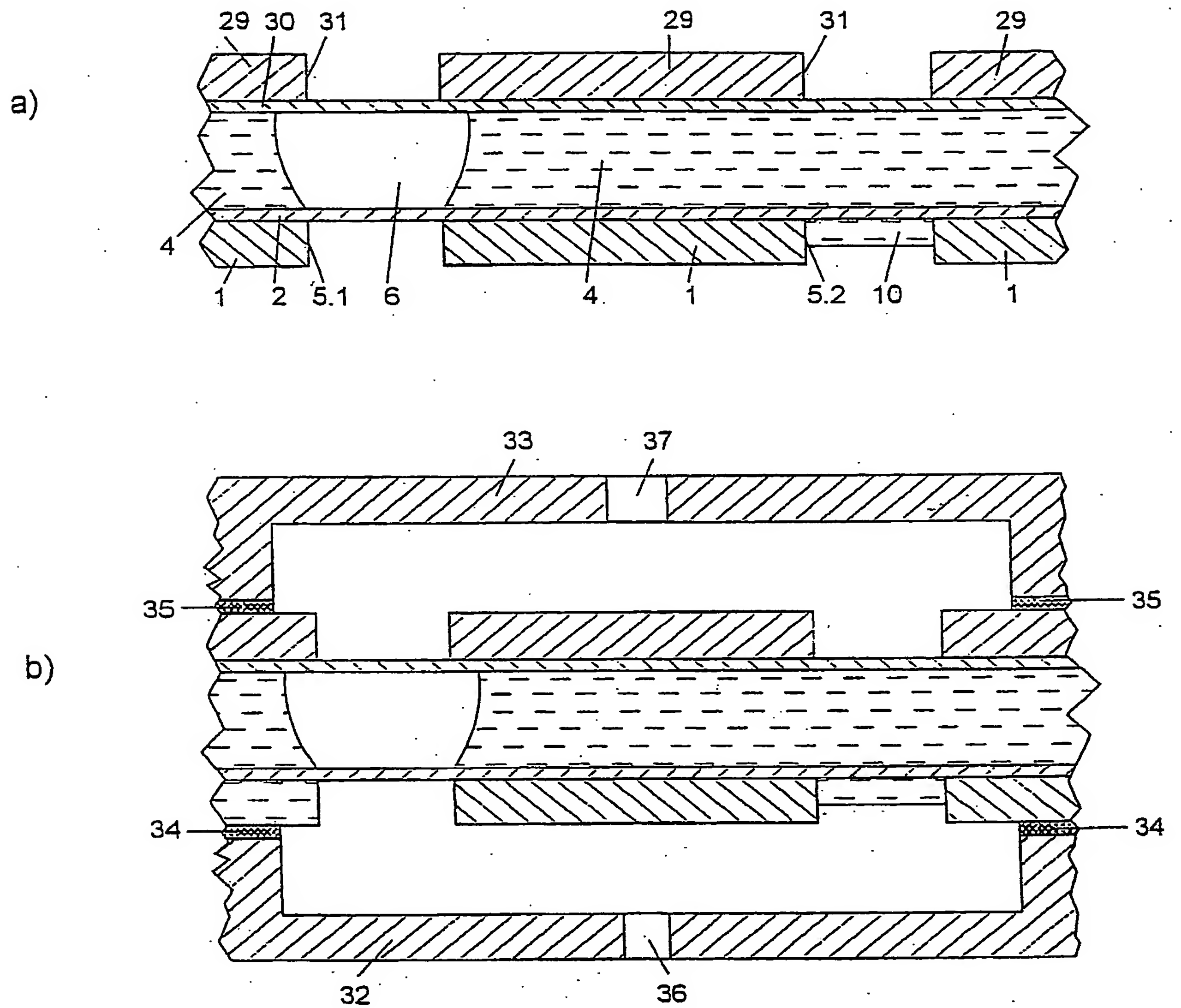


Fig. 9



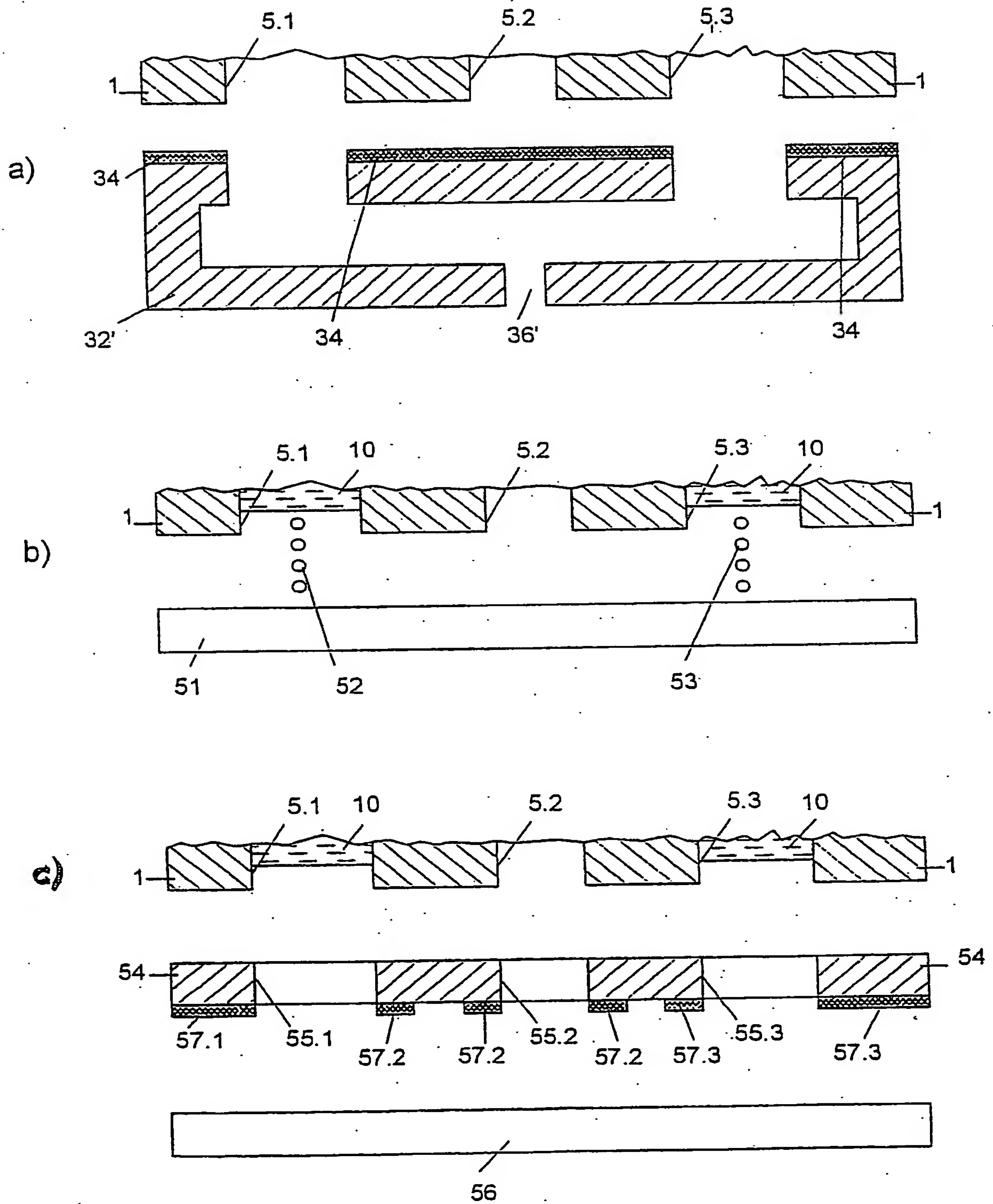


Fig. 11



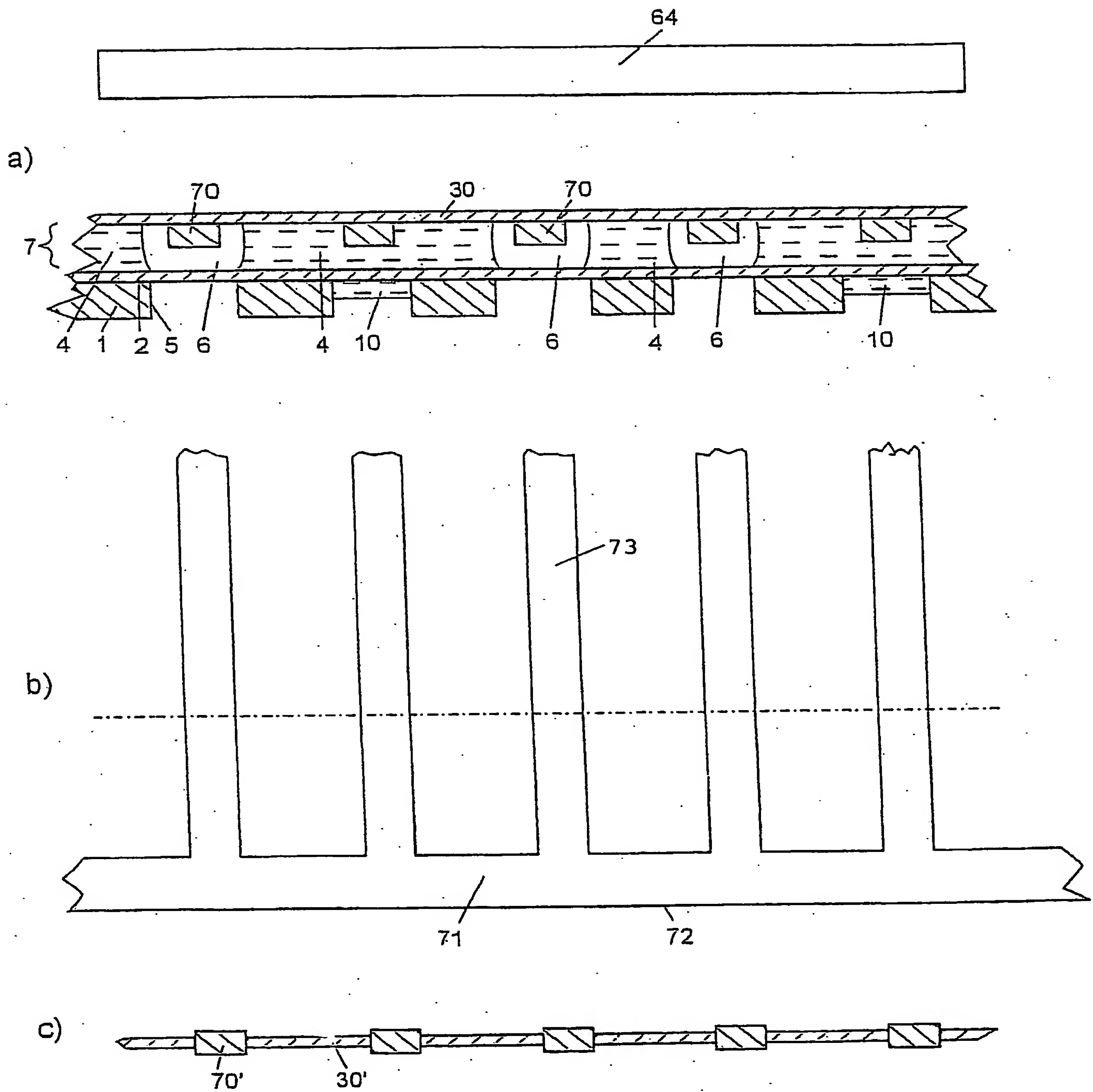
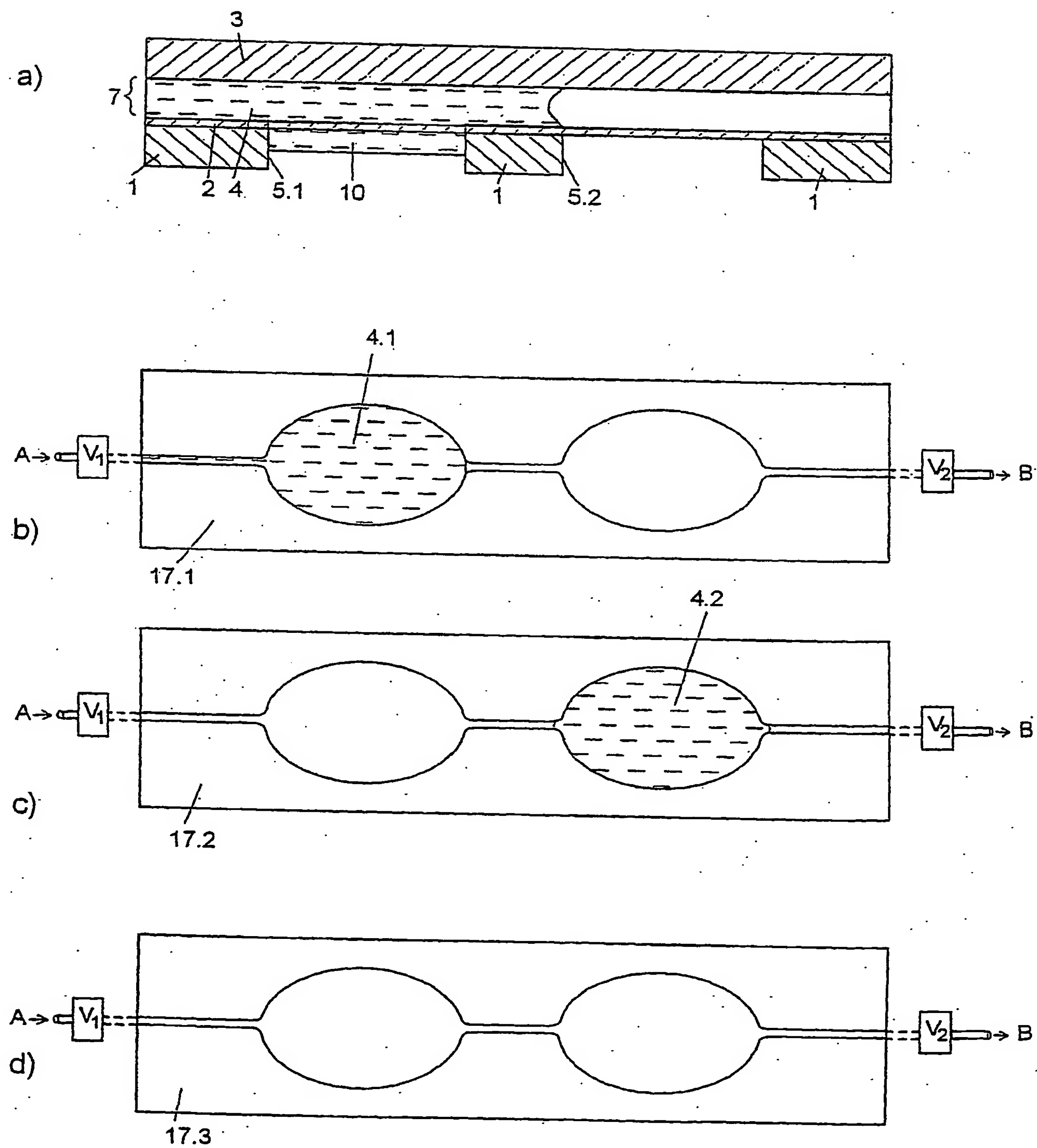


Fig. 13.



14 / 17



15 / 17

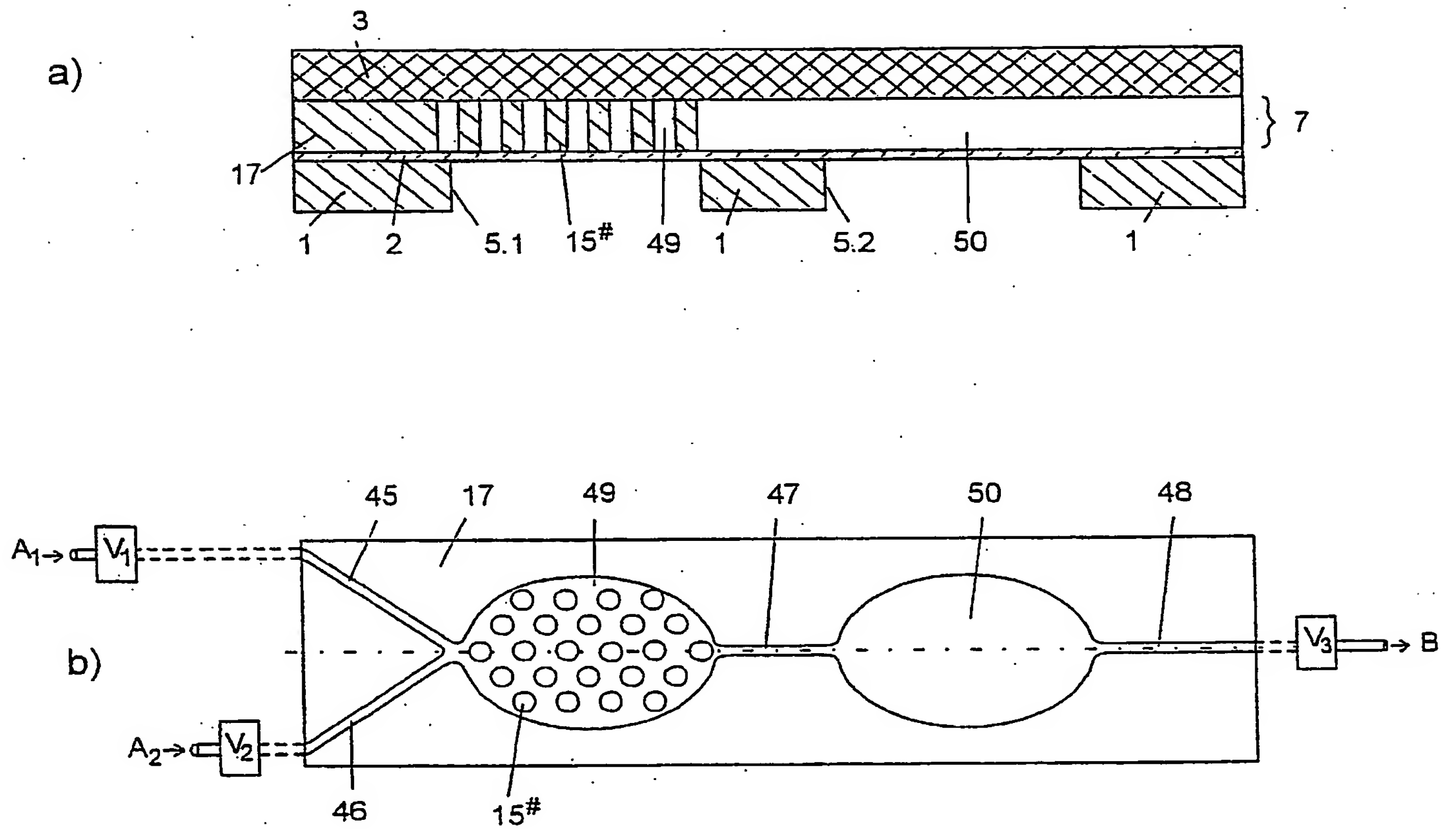


Fig. 15

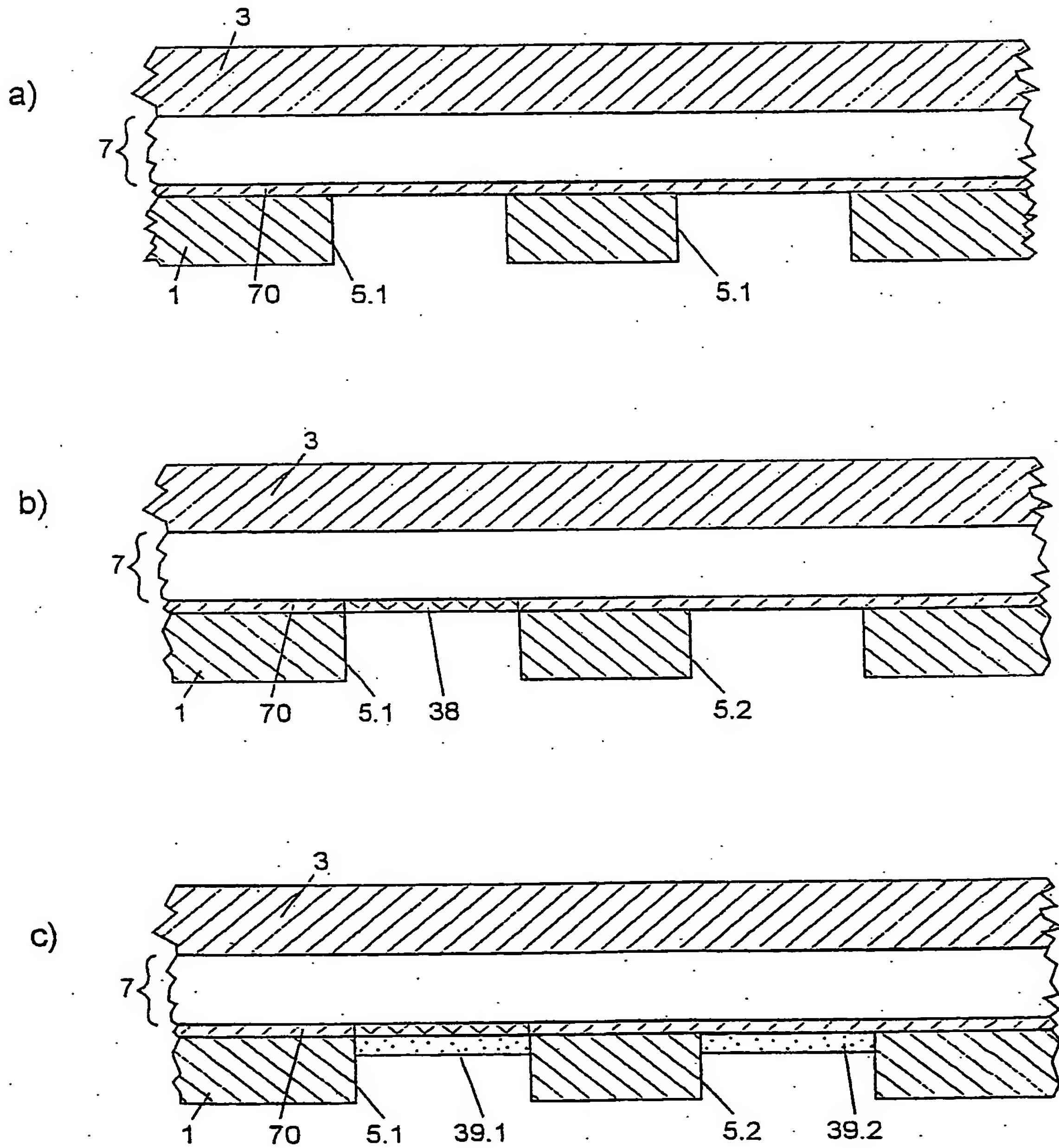


Fig. 16

17 / 17

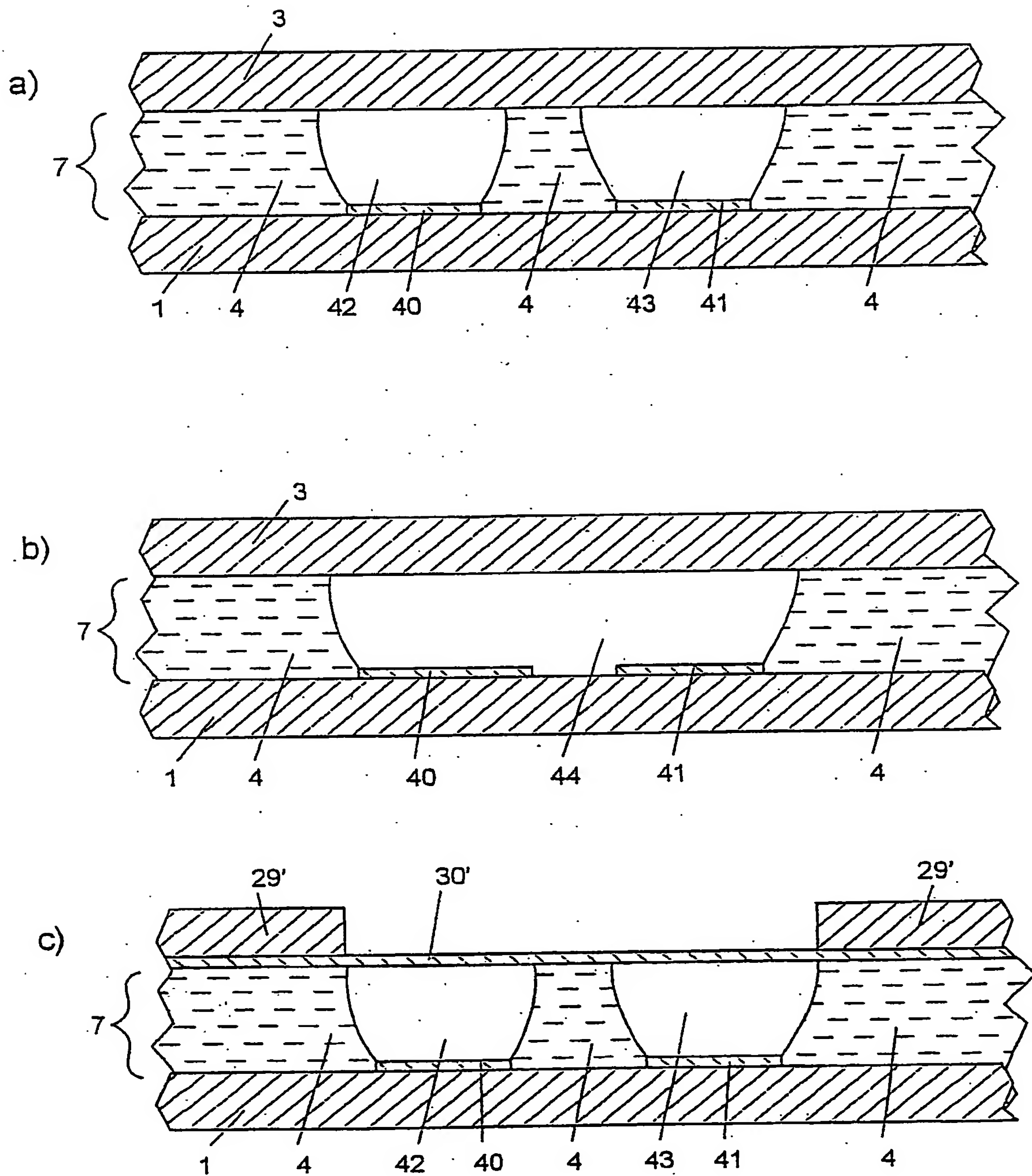


Fig. 17